

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042996号  
(P5042996)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07H 19/167 (2006.01)  
A61K 31/7076 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 9/06 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)

C07H 19/167 C S P  
A61K 31/7076  
A61P 43/00 1 1 1  
A61P 9/06  
A61P 9/04

請求項の数 22 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-512566 (P2008-512566)  
(86) (22) 出願日 平成18年5月19日 (2006.5.19)  
(65) 公表番号 特表2008-540683 (P2008-540683A)  
(43) 公表日 平成20年11月20日 (2008.11.20)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/019599  
(87) 國際公開番号 WO2006/125190  
(87) 國際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)  
審査請求日 平成21年5月11日 (2009.5.11)  
(31) 優先権主張番号 60/683,263  
(32) 優先日 平成17年5月19日 (2005.5.19)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504003226  
ギリアード・パロ・アルト・インコーポレイテッド  
G i l e a d P a l o A l t o, I n c.  
アメリカ合衆国94404カリフォルニア  
州フォスター・シティ、レイクサイド・ド  
ライブ333番  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100062409  
弁理士 安村 高明  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

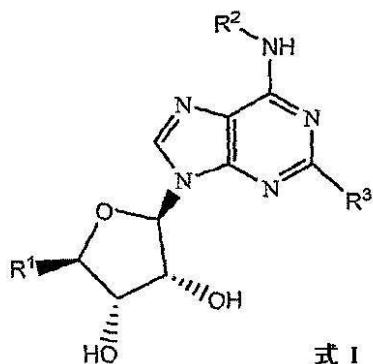
(54) 【発明の名称】 A 1 アデノシンレセプターアゴニスト

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

で表される化合物であって、式 Iにおいて：

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；

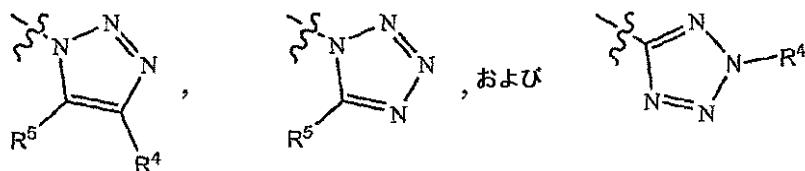
R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、

20

必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；そして

R<sup>3</sup> は、

【化 2】



10

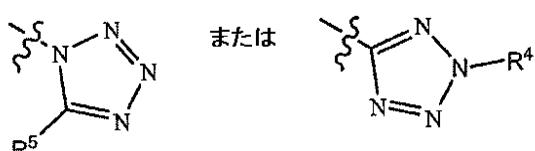
から選択され、ここで、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、-C(O)<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(=O)NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> から選択され、ここで、R<sup>7</sup> は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである、化合物。

【請求項 2】

R<sup>3</sup> が：

【化 3】

20



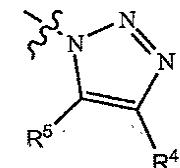
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> が：

【化 4】

30



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、必要に応じて置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

40

R<sup>2</sup> が、少なくとも 1 個の窒素原子または酸素原子を有する必要に応じて置換された五員複素環式環である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> のうちの少なくとも 1 つが、水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>4</sup> が、必要に応じて置換されたアリールである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

2 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ( 1 , 2 , 3 - トリアゾリル ) } プリン - 9 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールである、請求項 6 に記載の化合物。

50

## 【請求項 9】

$R^4$  が、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH(OH)R^6$ 、または $-C(=O)NR^6R^7$ である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$1 - \{ 6 - [ ((3R)オキソラン-3-イル)アミノ] - 9 - [ 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] \text{プリン}-2-\text{イル} \} - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{カルボン酸エチル}$ である、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^4$  が、水素または必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

10

## 【請求項 12】

$2 - \{ 6 - [ ((3R)オキソラン-3-イル)アミノ] - 2 - [ 4 - (\text{ヒドロキシメチル})(1, 2, 3 - \text{トリアゾリル})] \text{プリン}-9-\text{イル} \} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-3, 4 - \text{ジオール}$ である、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^2$  が、必要に応じて置換されたシクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^4$  および  $R^5$  のうちの少なくとも 1 つが、水素である、請求項 12 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^4$  が、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH(OH)R^6$ 、または $-C(=O)NR^6R^7$ である、請求項 13 に記載の化合物。

20

## 【請求項 16】

$1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{カルボン酸エチル};$

$(1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} (1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{イル})) - N - \text{メチルカルボキサミド};$

$1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{カルボキサミド};$

30

$1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{カルボン酸};$  および

$1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})オキソラン-2-イル] - 6 - (\text{シクロヘキシリルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{カルボン酸エチル};$

からなる群より選択される、請求項 14 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^4$  が、水素、または必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

40

## 【請求項 18】

$(4S, 3R, 5R) - 2 - \{ 6 - (\text{シクロペンチルアミノ}) - 2 - [ 4 - \text{ベンジル}(1, 2, 3 - \text{トリアゾリル})] \text{プリン}-9-\text{イル} \} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル})\text{オキソラン}-3, 4 - \text{ジオール};$

$[ (1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメチル})\text{オキソラン}-2-イル] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ})\text{プリン}-2-\text{イル} \} (1, 2, 3 - \text{トリアゾール}-4-\text{イル}))\text{メチル}] [(4 - \text{フルオロフェニル})\text{スルホニル}] \text{アミン};$

$[ (1 - \{ 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ}-5 - (\text{ヒドロキシメ$

50

チル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル} (1, 2, 3-トリアゾール-5-イル))メチル] [(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミン; および

(4S, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール、

からなる群より選択される、請求項16に記載の化合物。

#### 【請求項19】

R<sup>2</sup>が、必要に応じて置換されたアリールまたはベンジルである、請求項1に記載の化合物。 10

#### 【請求項20】

A<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストまたは完全アゴニストで処置され得る疾患または状態を処置するための組成物であって、該組成物は、アデノシンA<sub>1</sub>レセプターを完全にかまたは部分的にアゴナイズするために治療的に有効な量の請求項1に記載の化合物を含有し、該組成物が、該処置を必要とする哺乳動物へ投与されることによって特徴付けられ、該疾患状態が、心房性細動、心房粗動、うっ血性心不全、癲癇、発作、糖尿病、肥満症、虚血、安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心臓移植、高脂質血症、高トリグリセリド血症、および代謝症候群から選択される、組成物。

#### 【請求項21】

前記哺乳動物がヒトである、請求項20に記載の組成物。 20

#### 【請求項22】

薬学的組成物であって、少なくとも1種の薬学的に受容可能な賦形剤、および治療有効量の請求項1に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

##### (関連出願の引用)

本願は、2005年5月19日に出願した米国特許仮出願第60/683,263号に対して優先権を主張するものであり、その仮出願の完全な開示が、参考として援用される。 30

#### 【0002】

##### (発明の分野)

本願発明は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプター(アデノシン受容体)の部分アゴニストまたは完全アゴニストである新規の化合物、および種々の疾患状態にある動物を処置するための(心活動の改変、特に、不整脈の処置を含む)それらの新規化合物の使用に関するものである。これらの化合物はまた、中枢神経系(CNS)障害、糖尿病性疾患、肥満を処置するのに有用であり、そして、脂肪細胞の機能を改変するのに有用である。本発明はまた、そのような化合物の調製方法およびそのような化合物を含む薬学的組成物に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

##### (背景)

アデノシンは、天然に存在するヌクレオシドであり、A<sub>1</sub>、A<sub>2a</sub>、A<sub>2b</sub>、およびA<sub>3</sub>として知られているアデノシンレセプターのファミリーと相互作用することによりその生物学的效果を奏するものであり、ここで、このアデノシンレセプターのファミリーの全ては、生理学的プロセスを調節するものである。例えば、A<sub>2A</sub>アデノシンレセプターの活性化によって、冠状血管拡張が生じ、A<sub>2B</sub>レセプターは、肥胖細胞の活性化、喘息、血管拡張、細胞増殖の調節、腸管機能、神経分泌の調節と関連しており(「Adenosine A<sub>2B</sub> Receptors as Therapeutic Targets」、Drug Dev Res 45:198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci 19:148-153を参照)、そして、 40

50

$A_3$  アデノシンレセプターは、細胞増殖プロセスを調節する。

【0004】

上述の  $A_1$  アデノシンレセプターは、心臓細胞における別個のシグナル伝達経路（シグナル伝達パスウェイ）に共役している。第1の経路は、「 $A_1$  アデノシンレセプター」 - 「抑制性（inhibitory）G<sub>c</sub>タンパク質」 - 「アデニレートシクラーゼ活性の阻害」 - 「カテコールアミンの心刺激性効果の減衰」である。第2のシグナル伝達経路は、「 $A_1$  アデノシンレセプター」 - 「抑制性Gタンパク質」 - 「サブユニット」 - 「I<sub>KAdo</sub>の活性化」 - 「心房にある洞房結節（SA node）での歩調取りおよびその房室結節（AV node）へと伝わる電気的インパルス刺激伝導の両方の緩徐化」である（B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991), P1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli The Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P2-10）。 $A_1$  アデノシンレセプターを刺激することで、房室結節細胞（AV nodal cell）の活動電位の持続時間を短縮させ、その活動電位の振幅を減少させ、過分極させ、そして、房室結節細胞の不応期を延ばす。したがって、 $A_1$  レセプターの刺激によって、結節内回帰性頻拍（nodal re-entrant tachycardias）を含む上室性頻拍（supraventricular tachycardia）を処置する方法、および心房性細動および心房性粗動の間の心室拍数（ventricular rate）を制御する方法を提供する。

【0005】

したがって、 $A_1$  アデノシンレセプターアゴニストは、心臓律動に関する急性または慢性的な障害を処置するのに有用であり、特に、心拍数が高いことにより特徴付けられる疾患であって、その心拍数が洞房結節組織、心房組織および房室結節組織における異常に起因しているような疾患の処置において有用である。このよう異常としては、心房性細動、上室性頻拍症および心房性粗動が挙げられるが、これらに限定されない。 $A_1$  アゴニストに曝露されることによって、心拍数の減少、異常な律動の調節を引き起こし、それによって、心血管機能を改善する。

【0006】

$A_1$  アデノシンレセプターアゴニストは、カテコールアミンの効果を阻害するその能力により、細胞内cAMPを低減し、したがって、機能不全の心臓に対して有益な効果を有し、交感神経性の鼓動（tone）が増大することによって細胞内cAMPレベルが増大する。その後者の状態が、心室不整脈および突然死の可能性が増大することを関連する。例えば、B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991), P 1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli, Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P2-10を参照のこと。

【0007】

$A_1$  アデノシンレセプターアゴニストは、環状AMP生成に対するその阻害性作用の結果として、非エステル化脂肪酸（NEFA）の放出の減少に結びつく脂肪細胞における抗脂肪分解効果を有する（E. A. van Schaick et al J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 25 (1997) p 673-694 and P. Strong Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669）。インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）は、高血糖症を生じてしまうインシュリン耐性により特徴付けられる。観察されるような高血糖症に寄与している要因は、正常なグルコースの取込みおよび骨格筋グリコゲンシナーゼ（GS）の活性化を欠いていることである。NEFAのレベルが上昇すると、インシュリン刺激性グルコースの取込みおよびグリコゲン合成を阻害することが示されている（D. Thiebaud et al Metab. Clin. Exp. Vol. 31 (1982) p 1128-1136 and G. Boden et al J. Clin. Invest. Vol. 93 (1994) p 2438-2446）。

グルコース - 脂肪酸サイクルが、P. J. Randleにより1963初頭に提唱された（P. J. Randle et al (1963) Lancet p. 785 - 789）。この仮説の立場は、末梢組織への脂肪酸の供給を制限すると、炭水化物の使用が促進されるというものである（P. Strong et al Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663 - 669）。

#### 【0008】

中枢神経系障害においてA<sub>1</sub>アデノシンレセプターagonistが有益な点については、すでに概説されている（L. J. S. Knutsen and T. F. Murray In Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, Eds. K. A. Jacobson and M. F. J arvis (1997) Wiley-Liss, N. Y., p. 423 - 470）。手短にいうと、癲癇における実験モデルに基づいて、混成したA<sub>2A</sub>:A<sub>1</sub>アゴニスト、メトリフジル(metrifudil)は、ベンゾジアゼピン系インバースアゴニストであるメチル6,7-ジメトキシ-4-エチル--カルボリン-3-カルボキシレート(DMCM; H. Klitgaard Eur. J. Pharmacol. (1993) Vol. 224 p. 221 - 228)により誘導される、痙攣を抑える強力な鎮痙薬であることが示している。A<sub>2A</sub>アゴニストである、CGS 21680を使用する他の研究において、その鎮痙活性はA<sub>1</sub>アデノシンレセプターagonistの活性化に起因することが結論付けられている（G. Zhang et al. Eur. J. Pharmacol. Vol. 255 (1994) p. 239 - 243）。さらに、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターagonistは、DMCMモデルにおける鎮痙活性を有することが示されている（L. J. S. Knutsen, Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology; eds. L. Belardinelli and A. Pellegrino, Kluwer: Boston, 1995, pp 479 - 487）。A<sub>1</sub>アデノシンアゴニストが有益である第2の領域は、Knutsenらにより実証されるような前脳虚血の動物モデルに存在する（J. Med. Chem. Vol. 42 (1999) p. 3463 - 3477）。神経保護において有益な点は、部分的には興奮性のアミノ酸の放出を阻害することによるものと考えられている（同書）。

#### 【0009】

アデノシン自体は、例えば、発作性上室性頻拍の停止などのA<sub>1</sub>アデノシンレセプターに関連する疾患状態を処置することにおいて有効であることが証明されている。しかしながら、これらの効果は、短命である。なぜならば、アデノシンの半減期が10秒間に満たないからである。さらに、アデノシンが、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、A<sub>2A</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、A<sub>2B</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、そしてA<sub>3</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも無差別に作用するために、アデノシンは、交感神経活動による心拍(tone)、冠状血管拡張、全身性血管拡張および肥厚細胞脱顆粒に直接的な影響を与えてしまう。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

したがって、アデノシンの半減期よりも長い半減期を有し、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターに選択性なものであって、そのことにより、他のアデノシンレセプターを刺激または拮抗してしまうことに関連する所望しない副作用が回避されることを確実にする、強力な、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターの完全アゴニストまたはA<sub>1</sub>レセプター部分アゴニストである化合物を提供することが本発明の目的である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

#### (発明の要旨)

本発明の目的は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストまたはA<sub>1</sub>アデノシンレセ

10

20

30

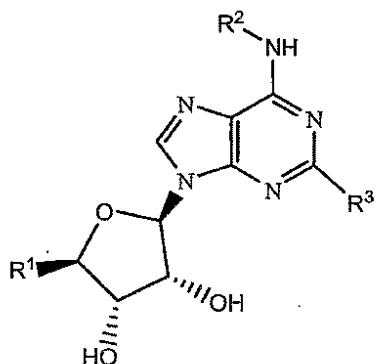
40

50

プター完全アゴニストを用いて処置され得る疾患または状態を、式 I :

【0012】

【化5】



10

の構造を有する化合物を使用して処置することである。式 Iにおいて:

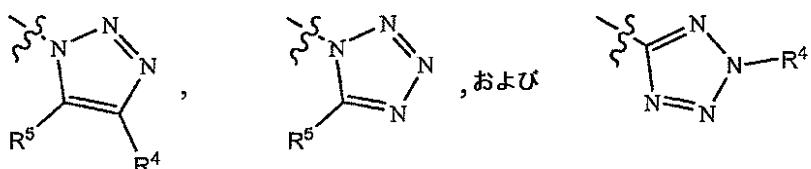
R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり;

R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり;そして

R<sup>3</sup>は、

【0013】

【化6】



20

30

から選択され、ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>または-C(O)NR<sup>6</sup>。R<sup>7</sup>から選択され、ここで、R<sup>7</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0014】

本発明の方法を使用して処置され得る疾患としては、心房性細動、心房粗動、うっ血性心不全、癲癇、発作、糖尿病、肥満症、虚血、安定狭心症、不安定狭心症および心筋梗塞が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法はまた、高類脂質血症状態を処置する際に有用であり、従って、代謝障害(I型糖尿病、高トリグリセリド血症、および代謝症候群が挙げられる)を処置するために有用である。本発明の方法はまた、移植のために維持されている組織を保護する際に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の好ましい実施形態は、以下が挙げられるがこれらに限定されない化合物を利用する:

1 - { 6 - [ ((3R)オキソラン-3-イル)アミノ] - 9 - [ 3 , 4 - ジヒドロキシ-5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル ] プリン-2-イル } - 1 , 2 , 3

40

50

- トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル；  
 2 - { 6 - [ ((3R)オキソラン - 3 - イル) アミノ ] - 2 - [ 4 - (ヒドロキシメチル) (1, 2, 3 - トリアゾリル) ] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール；

2 - (6 - [ ((3R)オキソラン - 3 - イル) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] (1, 2, 3 - トリアゾリル) } プリン - 9 - イル ) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 3R, 5R) - 2 - [ 6 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾリル) プリン - 9 - イル ] - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール；

1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル；

(1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } (1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ) - N - メチルカルボキサミド；

1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド；

(4S, 3R, 5R) - 2 - { 6 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - [ 4 - ベンジル (1, 2, 3 - トリアゾリル) ] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール；

[ (1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } (1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ) メチル ] [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] アミン；

[ (1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } (1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ) メチル ] [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] アミン；

1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸；

1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロヘキシリルアミノ) プリン - 2 - イル } - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル；および

2 - [ 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル ] (2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール。

### 【0016】

(定義および一般的なパラメータ)

用語「アルキル」とは、1個～20個の炭素原子を有する、一価の分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ヘキシリル、n - デシリル、テトラデシリルなどの基によって例示される。

### 【0017】

用語「置換されたアルキル」とは、以下をいう：

1) 1個～5個の置換基(例えば、1個～3個の置換基)を有する、上で定義されたようなアルキル基であって、この置換基は、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカ

10

20

30

40

50

ルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、第四級アミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

2) 酸素、硫黄および-N(R<sub>a</sub>)<sub>v</sub>から独立して選択される1個～5個の原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキル基であって、ここで、vは、1または2であり、そしてR<sub>a</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

3) 1個～5個の、上で定義されたような置換基を有し、かつ1個～5個の、上で定義されたような原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキル基。

#### 【0018】

用語「低級アルキル」とは、1個～6個の炭素原子を有する、一価の分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖をいう。メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどの基が、この用語を例示する。

#### 【0019】

用語「置換された低級アルキル」とは、置換されたアルキルについて定義されたような1個～5個の置換基(例えば、1個～3個の置換基)を有する、上で定義されたような低級アルキル基、または置換されたアルキルについて定義されたような1個～5個の原子が介在している、上で定義されたような低級アルキル基、あるいは上で定義されたような1個～5個の置換基を有し、かつ上で定義されたような1個～5個の原子が介在している、上で定義されたような低級アルキル基をいう。

#### 【0020】

用語「アルキレン」とは、例えば、1個～20個の炭素原子、例えば、1～10個の炭素原子、さらに例えば、1～6個の炭素原子を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、例えば、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン異性体(例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)などの基によって例示される。

#### 【0021】

用語「低級アルキレン」とは、例えば、1個～6個の炭素原子を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。

#### 【0022】

用語「置換されたアルキレン」とは、以下をいう：

(1) 1個～5個の置換基を有する、上で定義されたようなアルキレン基であって、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、第四級アミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

(2) 酸素、硫黄および-N(R<sub>a</sub>)<sub>v</sub>-から独立して選択される1個～5個の原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキレン基であって、ここで、vは、1または2であり、そしてR<sub>a</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

(3) 上で定義されたような1個～5個の置換基を有し、かつ上で定義されたような1個～20個の原子が介在している、上で定義されたようなアルキレン基。置換されたアルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(C1)-)、アミノエチレン(-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH<sub>2</sub>-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-)、エトキシエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、エチルメチルアミノエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)などである。

### 【0023】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基に共有結合したアリール基をいい、ここで、アリールおよびアルキレンは、本明細書中に定義されている。「必要に応じて置換されたアラルキル」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した、必要に応じて置換されたアリール基をいう。このようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどによって例示される。

### 【0024】

用語「アルコキシ」とは、基R-O-をいい、ここで、Rは、必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいはRは、基-Y-Zであり、ここで、Yは、必要に応じて置換されたアルキレンであり、そしてZは、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル；または必要に応じて置換されたシクロアルケニルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、本明細書中で定義されるとおりである。好ましいアルコキシ基は、必要に応じて置換されたアルキル-O-であり、そして例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

### 【0025】

10

20

30

40

50

用語「アルキルチオ」とは、基R-S-をいい、ここで、Rは、アルコキシについて定義されたとおりである。

#### 【0026】

用語「アルケニル」とは、例えば、2個～20個の炭素原子、さらに言えば、2個～10個の炭素原子、そしてなおさらには、2個～6個の炭素原子を有し、そして1個～6個、例えば、1個の二重結合（ビニル）を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の不飽和炭化水素基のモノラジカルをいう。好ましいアルケニル基としては、エテニルまたはビニル（-CH=CH<sub>2</sub>）、1-プロピレンまたはアリル（-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>）、イソプロピレン（-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどが挙げられる。アルケニルが窒素に結合している場合、その二重結合は、この窒素に対して 位ではあり得ない。10

#### 【0027】

用語「低級アルケニル」とは、2個～6個の炭素原子を有する、上で定義されたようなアルケニルをいう。

#### 【0028】

用語「置換されたアルケニル」とは、1個～5個の置換基、例えば、1個～3個の置換基を有する、上で定義されたようなアルケニル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、第四級アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。2030

#### 【0029】

用語「アルキニル」とは、例えば、2個～20個の炭素原子、さらに言えば、2個～10個の炭素原子、そしてなおさらには、2個～6個の炭素原子を有し、そして少なくとも1部位、そして例えば、1部位～6部位のアセチレン（三重結合）不飽和を有する、不飽和炭化水素のモノラジカルをいう。好ましいアルキニル基としては、エチニル（-CH）、プロパルギル（すなわちプロパン-1-イン-3-イル、-CH<sub>2</sub>C≡CH）などが挙げられる。アルキニルが窒素に結合している場合、その三重結合は、この窒素原子に対して 位ではあり得ない。

#### 【0030】

用語「置換されたアルキニル」とは、1個～5個の置換基、そして例えば、1個～3個の置換基を有する、上で定義されたようなアルキニル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、第四級アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリール4050

および - SO<sub>2</sub> - ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

#### 【0031】

用語「アミノカルボニル」とは、基-C(O)NRRをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであるか、または両方のR基が一緒になって、複素環式基（例えば、モルホリノ）を形成する。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。10

#### 【0032】

用語「アシルアミノ」とは、基-NRC(O)Rをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。20

#### 【0033】

用語「アシルオキシ」とは、基-O(O)C-アルキル、-O(O)C-シクロアルキル、-O(O)C-アリール、-O(O)C-ヘテロアリール、および-O(O)C-ヘテロシクリルをいう。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、または-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によってさらに置換され得る。30

#### 【0034】

用語「アリール」とは、6個～20個の炭素原子を有し、単一の環（例えば、フェニル）もしくは複数の環（例えば、ビフェニル）、または複数の縮合した環（例えば、フェニルもしくはアントリル）を有する、芳香族炭素環式基をいう。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

#### 【0035】

アリール置換基についての定義によって他に制限されない限り、このようなアリール基は、必要に応じて、1個～5個の置換基、例えば、1個～3個の置換基によって置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、第四級アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される4050

。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、必要に応じて、1個～3個の置換基によってさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $C F_3$ 、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、- $S O_3 H$ 、および- $S(O)_n R$ （ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

#### 【0036】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール-O-をいい、ここで、このアリール基は、上で定義されたとおりであり、そして必要に応じて置換されたアリール基（これもまた、上で定義されたとおりである）を含む。用語「アリールチオ」とは、基R-S-をいい、ここで、Rは、アリールについて定義されたとおりである。10

#### 【0037】

用語「アミノ」とは、基-NH<sub>2</sub>をいう。

#### 【0038】

用語「置換されたアミノ」とは、基-NRRをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ただし、R基が両方とも水素にはならない。または、各Rは、基-Y-Zであり、ここで、Yは、必要に応じて置換されたアルキレンであり、そしてZは、アルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $C F_3$ 、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、- $S O_3 H$ 、および- $S(O)_n R$ （ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。20

#### 【0039】

用語「第四級アミノ」とは、基-NRRRをいい、ここで、各Rは、独立して、置換されたアミノについて定義されたとおりである。R置換基のうちの任意の2つが、一緒になって、本明細書中でさらに定義されるような複素環式基を形成し得る。

#### 【0040】

用語「カルボキシアルキル」とは、基-C(O)O-アルキル、-C(O)O-シクロアルキルをいい、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書中で定義されたとおりであり、そして必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、 $C F_3$ 、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、- $S O_3 H$ 、または- $S(O)_n R$ （ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によってさらに置換され得る。30

#### 【0041】

用語「シクロアルキル」とは、3個～20個の炭素原子の、単一の環または複数の縮合した環を有する環状アルキル基をいう。このようなシクロアルキル基としては、例えば、単環構造（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど）、または多環構造（例えば、アダマンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、(2,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)、もしくはアリール基が縮合した環状アルキル基（例えば、インダン）など）が挙げられる。40

#### 【0042】

用語「置換されたシクロアルキル」とは、1個～5個の置換基、そして例えば、1個～3個の置換基を有する、シクロアルキル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル50

、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。  
10

#### 【0043】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロ、およびヨードをいう。

#### 【0044】

用語「アシル」とは、基-C(O)Rを表し、ここで、Rは、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、および必要に応じて置換されたヘテロアリールである。  
20

#### 【0045】

用語「ヘテロアリール」とは、1個～15個の炭素原子、ならびに少なくとも1つの環内に、酸素、窒素および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を含む、芳香族基（すなわち、不飽和のもの）をいう。

#### 【0046】

ヘテロアリール置換基についての定義によって他に制限されない限り、このようなヘテロアリール基は、1個～5個の置換基、例えば、1個～3個の置換基で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、置換されたアミノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。  
30

#### 【0047】

定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。このようなヘテロアリール基は、単一の環を有しても（例えば、ピリジルまたはフリル）、複数の縮合した環を有してもよい（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル）。  
40

#### 【0048】

ヘテロアリールの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェ  
50

ナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、ならびにN-アルコキシ-窒素含有ヘテロアリール化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0049】

用語「ヘテロアラルキル」とは、アルキレン基に共有結合したヘテロアリール基をいい、ここで、ヘテロアリールおよびアルキレンは、本明細書中で定義されている。「必要に応じて置換されたヘテロアラルキル」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した、必要に応じて置換されたヘテロアリール基をいう。このようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどによって例示される。10

#### 【0050】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、基ヘテロアリール-O-をいう。

#### 【0051】

用語「ヘテロシクリル」とは、単一の環または複数の縮合した環を有し、環内に1個～40個の炭素原子、ならびに窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される、1個～10個のヘテロ原子、例えば、1個～4個のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に不飽和の一価の基をいう。

#### 【0052】

複素環式置換基についての定義によって他に制限されない限り、このような複素環式基は、1個～5個の置換基、そして例えば、1個～3個の置換基で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。20  
定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される。複素環式基は、単一の環を有しても、複数の縮合した環を有してもよい。好ましい複素環としては、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、およびビペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。30

#### 【0053】

用語「チオール」とは、基-SHをいう。

#### 【0054】

用語「置換されたアルキルチオ」とは、基-S-置換されたアルキルをいう。

#### 【0055】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、基-S-ヘテロアリールをいい、ここで、ヘテロアリール基は、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換されたヘテロアリール基(これもまた、上で定義された)を含む。

#### 【0056】

用語「スルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換されたスルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここで、Rは、本明細書中で定義されるような、置換されたアルキル、置換された

10

20

30

40

50

アリール、または置換されたヘテロアリールである。

**【0057】**

用語「スルホン」とは、基-S(O)<sub>2</sub>Rをいい、ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換されたスルホン」とは、基-S(O)<sub>2</sub>Rをいい、ここで、Rは、本明細書中で定義されるような、置換されたアルキル、置換されたアリール、または置換されたヘテロアリールである。

**【0058】**

用語「ケト」とは、基-C(=O)-をいう。用語「チオカルボニル」とは、基-C(S)=Oをいう。用語「カルボキシ」とは、基-C(=O)-OHをいう。

**【0059】**

「任意の」または「必要に応じて」とは、その次に記載される事象または状況が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、そしてこの記載は、このような事象または状況が起こる例と、このような事象または状況が起こらない例とを含むことを意味する。

**【0060】**

用語「式Iの化合物」は、開示されるような本発明の化合物、ならびにこのような化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なエステル、およびプロドラッグを包含することを意図される。さらに、本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得、従って、ラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオ異性体として、生成し得る。任意の所定の式Iの化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する（nを不斉中心の数とすると、2<sup>n</sup>個の可能な立体異性体が存在する）。個々の立体異性体は、合成のいずれかの適切な段階において、中間体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を分割することによってか、または従来の手段による式Iの化合物の分割によって、得られ得る。個々の立体異性体（個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む）、ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲内に含まれ、これらの全ては、他に明白に示されない限り、本明細書の構造によって記載されることが意図される。

**【0061】**

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物である。

**【0062】**

「立体異性体」とは、原子が空間中で配置する様式のみが異なる、異性体である。

**【0063】**

「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせられない鏡像である、1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1の混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は、適切である場合、ラセミ混合物を表すために使用される。

**【0064】**

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。

**【0065】**

絶対的な立体化学は、Cahn-Ingold-PrelogのR-S系に従って、特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかとして特定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して、(+)または(-)と表示される。

**【0066】**

用語「治療有効量」とは、以下に定義されるような処置を必要とする哺乳動物に投与される場合に、このような処置を行うために充分な、式Iの化合物の量をいう。治療有効量は、処置される被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重篤性、投与の様式などに依存して変動し、当業者によって容易に決定され得る。

**【0067】**

用語「処置」または「処置する」とは、哺乳動物における疾患の任意の処置を意味し、

10

20

30

40

50

処置としては、以下が挙げられる：

( i ) 疾患を予防すること。すなわち、疾患の臨床的症状が発生しないようにすること；

( i i ) 疾患を抑止すること。すなわち、臨床的症状の発生を止めること；および／または

( i i i ) 疾患を軽減すること。すなわち、臨床的症状の回復を引き起こすこと。

#### 【 0 0 6 8 】

多くの場合において、本発明の化合物は、アミノ基および／またはカルボキシル基、あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸塩および／または塩基塩を形成し得る。用語「薬学的に受容可能な塩」とは、式 I の化合物の生物学的有効性および特性を維持し、そして生物学的に他の点でも望ましくないことがない、塩をいう。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、例のみとして、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ（置換されたアルキル）アミン、トリ（置換されたアルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ（置換されたアルケニル）アミン、トリ（置換されたアルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換されたシクロアルキルアミン、ジ置換されたシクロアルキルアミン、トリ置換されたシクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換されたシクロアルケニルアミン、ジ置換されたシクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合されたジアミンおよびトリアミン）の塩が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アミン上の置換基のうちの少なくとも 2 つは、異なつてあり、そしてアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群より選択される。2 個または 3 個の置換基が、アミノ窒素と一緒にになって、複素環式基またはヘテロアリール基を形成しているアミンもまた、含まれる。

#### 【 0 0 6 9 】

適切なアミンの具体的な例としては、例のみとして、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n - プロピル）アミン、エタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、クロリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N - アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N - エチルピペリジンなどが挙げられる。

#### 【 0 0 7 0 】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエン - スルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

#### 【 0 0 7 1 】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」としては、任意の全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当該分

10

20

30

40

50

野において周知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性成分と非適合性である限りを除いて、治療用組成物における媒体または薬剤の使用が、企図される。追加の活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

#### 【0072】

高い内因性効力を有するアゴニストである化合物は、生物学的系が可能である最大の効果を引き出す。これらの化合物は、「完全アゴニスト」として公知である。完全アゴニストは、エフェクターに結合するプロセスの効率が高い場合、全てのレセプターを占有する必要なく、最大の可能な効果を引き起こし得る。逆に、「部分アゴニスト」は、応答を引き起こすが、生物学的系が可能である最大の応答を引き起こすことはできない。部分アゴニストは、合理的な親和性を有し得るが、内因性効力は低い。A<sub>1</sub>アデノシン部分アゴニストは、慢性治療について、さらなる利点を有し得る。なぜなら、これらは、A<sub>1</sub>レセプターの脱感作を誘導しにくく(R. B. Clark, B. J. Knoll, R. Barber TIPS, 第20巻(1999)p. 279-286)、そして副作用を起こしにくいからである。10

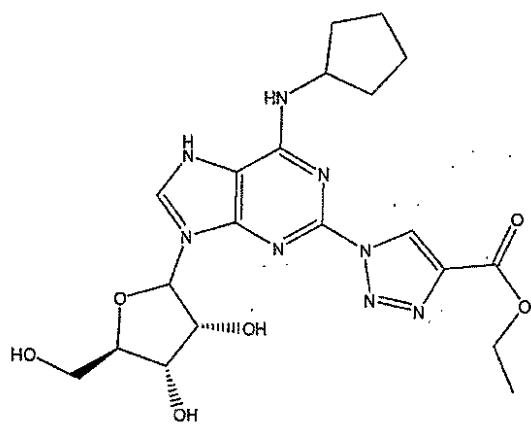
#### 【0073】

##### (命名法)

本発明の化合物の化合物および番号付けを、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、R<sup>3</sup>が置換された1,2,3-トリアゾールであり、そしてR<sup>4</sup>が-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、代表的な式Iの化合物を用いて説明する：20

#### 【0074】

#### 【化7】



30

この化合物は、1-[{9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと命名される。

#### 【0075】

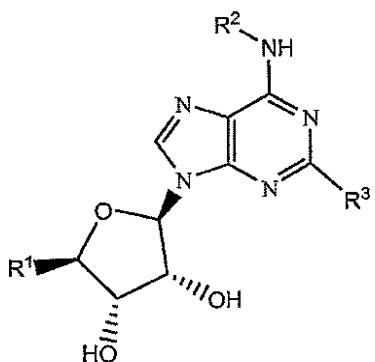
##### (本発明の化合物)

発明の要旨に提示されたように、本発明は、式I：

#### 【0076】

40

## 【化8】



10

の構造を有する化合物に関する。式Iにおいて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、上で定義されたとおりである。

## 【0077】

先に記載されたように、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。代表的に、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチルである。

20

## 【0078】

式Iの化合物において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアルキル部分、必要に応じて置換されたシクロアルキル部分、必要に応じて置換されたヘテロシクリル部分、必要に応じて置換されたアリール部分、または必要に応じて置換されたヘテロアリール部分であり得る。1つの実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換された複素環式部分である。好ましいR<sup>2</sup>複素環は、少なくとも1個の窒素原子または酸素原子を有する、五員複素環式環である。特に好ましいR<sup>2</sup>複素環としては、必要に応じて置換されたピロリジン環およびオキソラン環が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0079】

他の実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたシクロアルキル部分である。好ましくは、このシクロアルキル部分は、五～八員環の構造である。適切なシクロアルキル基の例としては、シクロペンチル構造およびビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル構造が挙げられるが、これらに限定されない。なお他の実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアリール部分（例えば、必要に応じて置換されたフェニル環およびナフチル環であるが、これらに限定されない）である。R<sup>2</sup>が、必要に応じて置換されたアルキル基である場合、これは、通常、C<sub>3</sub>～<sub>20</sub>アルキルの、分枝鎖または直鎖のアルキル部分である。

30

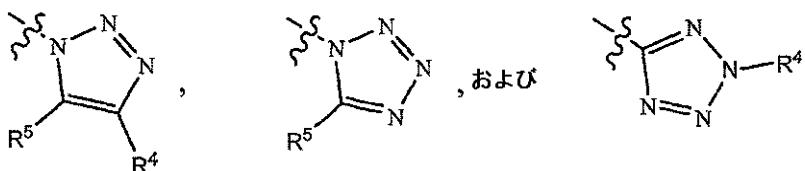
## 【0080】

上で議論されたように、R<sup>3</sup>は、以下の構造

## 【0081】

40

## 【化9】



のうちの1つを有し、これらの構造において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換され

50

たヘテロアリール、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH(OH)R^6$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ から選択され、ここで、 $R^6$ および $R^7$ は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。好ましい $R^4$ 置換基および $R^5$ 置換基としては、必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンジル、4-メチルカルボキシベンジル、4-カルボキシベンジル、およびヒドロキシフェニルメチル）；必要に応じて置換されたアリール（例えば、メチルフェニル）；必要に応じて置換されたヘテロアリール（例えば、ピラゾール-4-イル、キノリ-2-イル、ピラジン-2-イル、キナゾリン-2-イル、ピリジ-2-イル、およびピリジ-4-イル）が挙げられるが、これらに限定されない。 $-SO_3H$ 基の末端第四級アミノを有する、置換された $C_{1\sim 4}$ アルキル基もまた好ましい。

#### 【0082】

$R^4$ または $R^5$ のうちのいずれかが、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH(OH)R^6$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ である場合、好ましい $R^6$ 置換基および $R^7$ 置換基としては、水素、必要に応じて置換された $C_{1\sim 4}$ アルキル（必要に応じて置換されたベンジル基（例えば、4-カルボキシベンジル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、および3-トリフルオロメチル-5-フルオロベンジル）が挙げられるが、これらに限定されない）ならびにシクロアルキル基（シクロプロピルおよびシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。 $-SO_3H$ 基の末端第四級アミノ基を有する、置換された $C_{1\sim 4}$ アルキル基もまた適切である。

#### 【0083】

##### （合成反応パラメータ）

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、それと組み合わせて記載される反応の条件下で不活性である溶媒を意味する〔例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（すなわちジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどが挙げられる〕。逆のことが特に言及されない限り、本発明の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒である。

#### 【0084】

用語「q.s.」とは、言及された機能（例えば、溶液を望ましい体積（すなわち、100%）にすること）を達成するために充分な量を添加することを意味する。

#### 【0085】

本発明の化合物は、一般に、市販されている保護された2,6-ジハロプリンリボシド（例えば、アシル保護された2,6-ジクロロプリンリボシド）の連続的な修飾によって、合成される。最初の工程は、代表的に、保護されたリボシドと、望ましい $R^2$ 置換基のアミンとの、塩基の存在下での反応による、 $R^2$ 部分の付加を包含する。一旦、 $R^2$ 基が付加されると、 $R^3$ 環構造の形成が開始する。

#### 【0086】

$R^3$ が1,2,3-トリアゾール基である例において、環の形成は、プリン残基の2位への、ヒドラジン誘導体の付加によって達成される。次いで、トリアゾール環が、このヒドラジン修飾されたプリンと、必要に応じて置換されたアルキレンとの反応によって、形成される。所望であれば、 $R^5$ 位および/または $R^4$ 位でのさらなる置換が、環の形成後に達成され得る。

#### 【0087】

$R^3$ が1,2,3,4-テトラゾール基である例において、市販の2-アミノプリンが、出発物質として使用される。アミノ- $R^2$ 基が、上記のように付加され、そして得られる化合物が、アジ化ナトリウムおよび酢酸と反応させられる。所望であれば、テトラゾール環の5位は、従来から公知の技術を使用して、さらに修飾され得る。例えば、非置換テトラゾール環の5位は、ハロゲン化（BrまたはI）され得、続いて、パラジウムにより

媒介される、このテトラゾリルハライドと、アリールホウ酸、アルキルホウ酸、またはビニルホウ酸とのカップリングが行われる。Tetrahedron Letters (1995) 36 (10) : 1679 - 1682 を参照のこと。

【0088】

あるいは、5位の修飾は、最初に、アミノプリンを、望ましい5位部分の酸二塩化物と反応させ、次いで、2工程プロセス (PC1<sub>5</sub> (五塩化リン)、引き続いてアジ化ナトリウムでの処理を包含する) を介して、5位が置換されたテトラゾールへの変換によって、達成され得る。Asian Journal of Chemistry (2004), 16 (2), 1191 - 1193 を参照のこと。

【0089】

R<sup>3</sup> が 2, 3, 4, 5 - テトラゾール基である場合、一旦、アミノ - R<sup>2</sup> 基が付加されると、シアノ部分がプリンの2位に位置する。次いで、シアノプリンと、アジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムとの反応によって、テトラゾール環が形成される。上記のように、所望であれば、このテトラゾール環は、従来から公知の技術を使用して、さらに修飾され得る。例えば、非置換テトラゾールは、種々の条件下で、アルキルハロゲン化物でアルキル化されて、主としてN-3位置異性体を与え得る。Russian Journal of Organic Chemistry (2003) 39 (5) : 731 - 734; Journal of Medicinal Chemistry (2004) 47 (16) : 4041 - 4053; および European Journal of Medicinal Chemistry (2004) : 39 (7) : 579 - 592 を参考のこと。

10

【0090】

上記合成経路の多数のバリエーションが誘導され得ることは、当業者によって理解される。例えば、R<sup>1</sup>位の修飾は、ピラゾール環の形成前に行われても形成後に行われてもよい。

【0091】

R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、そして R<sup>3</sup> が 1, 2, 3 - トリアゾール基である、式 I の化合物を調製するための方法の例が、反応スキーム I に示される。

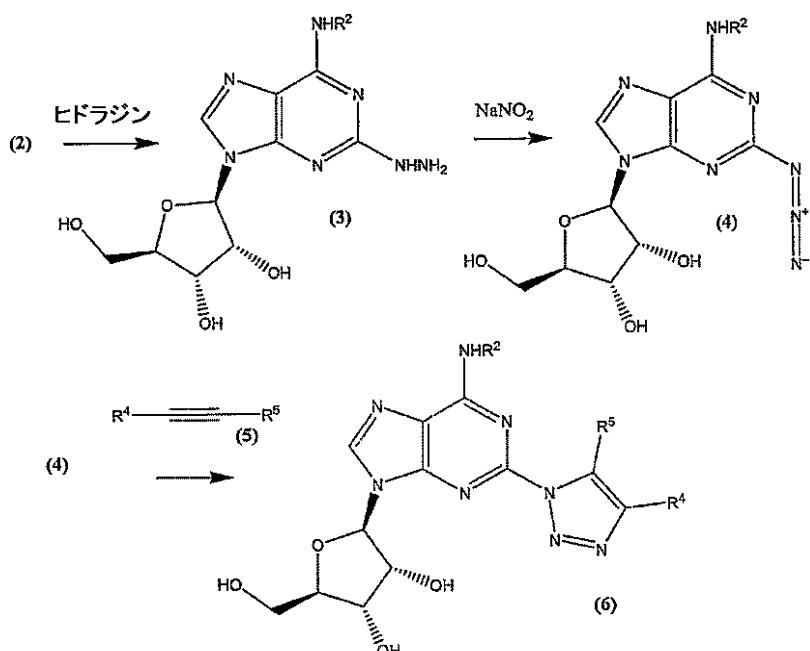
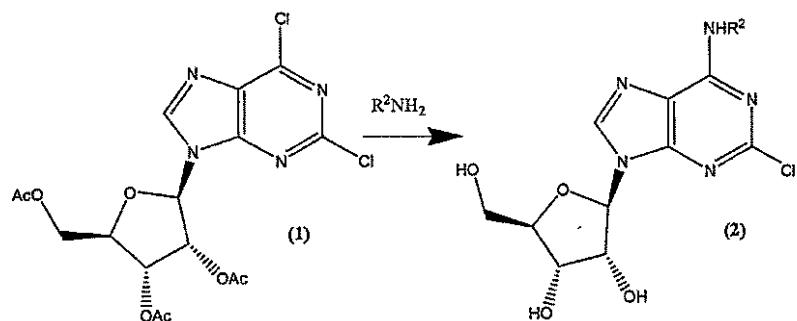
【0092】

(反応スキーム I )

20

【0093】

## 【化 1 0】



式 I

30

ここで、A c は、アセチルである。

## 【0094】

## (工程 1 - 式 (2) の調製)

式 (2) の化合物は、式 (1) の化合物（これは、J. F. Gorster および R. K. Robins, J. Org. Chem. 1966, 第 31巻, 3258 - 62 に記載されるように調製される）の 6 - クロロを置換することによって、調製される。式 (1) の化合物は、式  $R^2 NH_2$  の化合物と、塩基の存在下で反応する。この反応は、不活性プロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n - ブタノール）などの中で、室温とおよそ還流温度との間の温度で、約 12 時間～約 48 時間行われる。この反応が実質的に完了したら、式 (2) の生成物が、従来の手段（例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くその残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー）によって、単離される。あるいは、式 (2) の化合物は、さらに精製せずに、次の工程において使用される。

## 【0095】

## (工程 2 - 式 (3) の調製)

式 (2) の化合物は、ヒドラジン水和物との反応によって、式 (3) の化合物に変換される。この反応は、溶媒なしでか、または必要に応じてプロトン性溶媒（例えば、エタノール）中で、室温とおよそ還流温度との間の温度で、約 12 時間～約 48 時間実施される。この反応が実質的に完了したら、式 (3) の生成物が、従来の手段（例えば、減圧下での溶媒の除去およびエーテルでの生成物の粉碎）によって、単離される。あるいは、式 (

40

50

3) の化合物は、精製せずに次の工程において使用される。

**【0096】**

(工程3 - 式(4)の調製)

式(3)の化合物は、亜硝酸ナトリウムとの反応によって、式(4)の化合物に変換される。式(3)の化合物は、水に懸濁され、次いで、酸(例えば、酢酸)が添加される。この混合物は、約0℃まで冷却され、そして亜硝酸ナトリウムが添加される。この混合物は、0℃で約1時間～約5時間攪拌され、次いで、さらに8時間～24時間かけて、室温に戻される。この反応が実質的に完了したら、式(4)の生成物が、従来の手段(例えば、酢酸エチルでの抽出、減圧下での溶媒の徐よ、およびエーテルでの生成物の粉碎)によって、単離される。

10

**【0097】**

(工程4 - 式Iの調製)

式(4)の化合物は、必要に応じて置換されたアルキレン(例えば、式(5)のエチレン誘導体)との反応によって、式Iの化合物に変換される。この反応は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)および式(5)のエチレン化合物を、無水テトラヒドロフラン(THF)中に懸濁させ、CuIおよび式(4)の化合物を添加し、次いで、この混合物を室温で約24時間～48時間攪拌することによって、実施される。この反応が実質的に完了したら、溶媒がエバボレートされ、そしてその残渣が、エタノールおよびジエチルエーテルで処理される。得られる固体は、濾過により収集され、そして式Iの生成物が、従来の手段(例えば、クロマトグラフィー)によって精製される。Hartmut Thürl (2001); Angew. Chem. Int. Ed., 40: 2004-2021を参照のこと。

20

**【0098】**

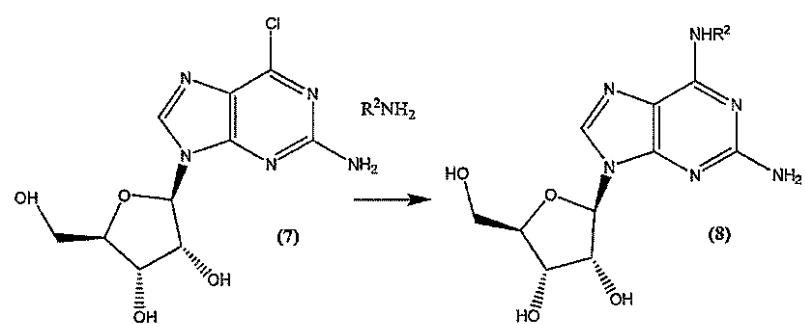
R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>3</sup>が1,2,3,4-テトラゾリル基である、式Iの化合物を調製するための方法の例が、反応スキームIIに示される。

**【0099】**

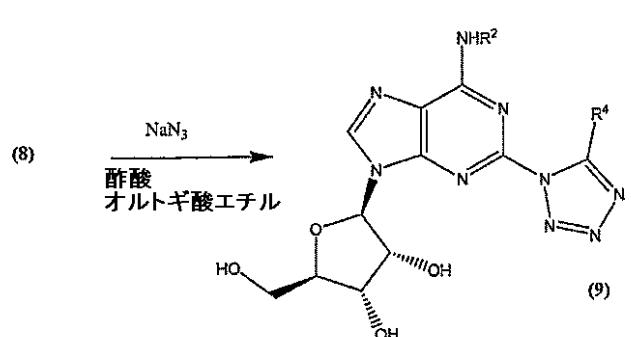
(反応スキームII)

**【0100】**

**【化11】**



30



40

式 I

50

ここで、Acは、アセチルである。

**【0101】**

(工程1-式(8)の調製)

式(8)の化合物は、式(7)の化合物(これは、従来の方法(例えば、J. F. GorristerおよびR. K. Robins, J. Org. Chem. 1966, 第31巻, 3258-62に記載される方法)を使用して調製される)の6-クロロの置換によって、調製される。式(7)の化合物は、塩基の存在下で、式 $R^2NH_2$ の化合物と反応させられる。この反応は、不活性プロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノールなど)中で、室温とおよそ還流温度との間の温度で、約12時間~約48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、式(8)の生成物は、従来の手段(例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くその残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー)によって、単離される。あるいは、式(8)の化合物は、精製せずに次の工程において使用される。

**【0102】**

(工程2-式(9)の調製)

式(8)の化合物は、アジ化ナトリウムとの反応によって、式(9)の化合物に変換される。式(8)の化合物と、アジ化ナトリウムと、酢酸との混合物が、水蒸気浴上で、1時間~24時間加熱され、次いで、エバボレートにより乾固させられる。その残渣を水で粉碎し、そして結晶化させて、式(9)の化合物を得る。得られた固体は、濾過により収集され得、そして式Iの生成物は、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー)によって精製される。

**【0103】**

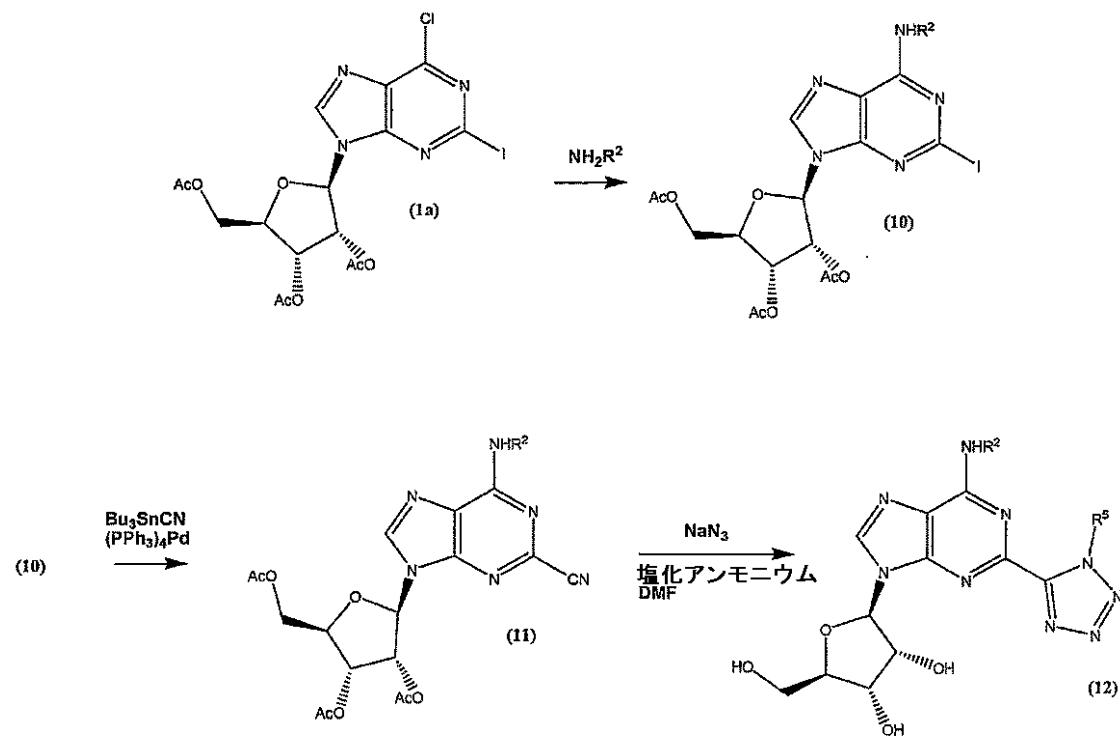
R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>3</sup>が2,3,4,5-テトラゾリル基である、式Iの化合物を調製するための方法の例が、反応スキームIIIに示される。

**【0104】**

(反応スキームIII)

**【0105】**

**【化12】**



ここで、Acは、アセチルである。

## 【0106】

## (工程1-式(10)の調製)

式(10)の化合物は、式(1a)の2-ヨード-6-クロロ化合物と、式 $R^2NH_2$ の化合物との反応によって、調製される。この反応は、室温で約12時間～48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、式(10)の生成物は、従来の手段(例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くその残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー)によって単離される。あるいは、式(10)の化合物は、精製せずに次の工程において使用される。

## 【0107】

## (工程2-式(11)の調製)

式(11)の化合物は、式(10)の2-ヨード化合物の置換によって調製される。式(10)の化合物は、最初に、DMFに溶解され、次いで、触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下で、トリプチルスズニアドと反応させられる。この反応は、約80～約140の範囲の温度で、約12時間～48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、式(11)の生成物は、従来の手段(例えば、減圧下での溶媒の除去、酢酸エチルでの繰り返しの洗浄および濾過、引き続くその残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー)によって単離される。

## 【0108】

## (工程3-式(12)の調製)

式(11)の化合物は、アジ化ナトリウムとの反応によって、式(12)の化合物に変換される。式(11)の化合物は、DMFに溶解され、そして氷浴上で冷却される。この溶液に、アジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムが添加される。得られた混合物は、室温で約0.5時間～2時間攪拌され、次いで、90でさらに12時間～24時間時間攪拌される。一旦、この反応が完了したら、水が添加され、そして2M $H_2SO_4$ の添加によって、この溶液のpHが、約2に調整される。次いで、その生成物が、酢酸エチルを使用して抽出され、そして合わせた有機層が、 $NaSO_4$ で乾燥され、そしてその溶媒が、減圧下でのエバボレーションによって除去される。得られた固体は、濾過により収集され得、そして式(12)の生成物は、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー)によって精製される。

## 【0109】

(R<sup>4</sup>置換基またはR<sup>5</sup>置換基の修飾)

望ましいR<sup>4</sup>置換基およびR<sup>5</sup>置換基は、トリアゾール環の形成の間に、適切に置換されたアルキレンの反応を介して付加され得るが、これらの位置におけるさらなる修飾は、トリアゾール環またはテトラゾール環が形成された後に、実施され得る。例えば、R<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>4</sup>が-CO<sub>2</sub>Etである式(5)の化合物を使用すると、R<sup>4</sup>が4-エトキシカルボニルである式Iの化合物が得られる。次いで、このエステル基は、塩基性条件下で加水分解されて、遊離酸を与え得、これが次に、当業者に周知の手段によってか、または反応スキームIVに示される方法によって、酸誘導体(例えば、必要に応じて置換されたアミド)に変換され得る。

## 【0110】

## (反応スキームIV)

## 【0111】

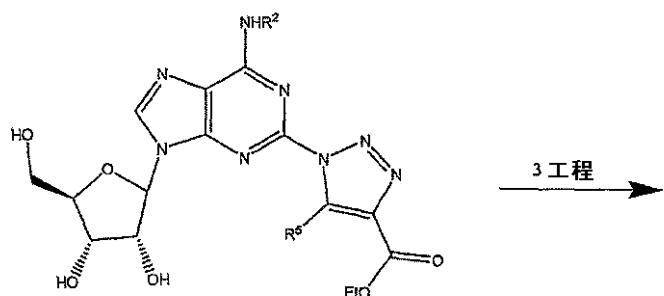
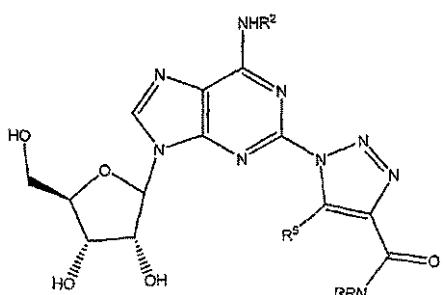
10

20

30

40

## 【化13】

 $R^4$ がエトキシカルボニルである式I

20

 $R^4$ がアミドである式I(工程1 -  $R^4$ がエトキシカルボニルである式Iの化合物の保護)

$R^4$ がエトキシカルボニルである式Iの化合物が、極性溶媒（好ましくは、DMF）に溶解され、そしてイミダゾールおよび第三級ブチルジメチルシリルクロリドが添加される。この反応は、50 ~ 100 の温度で、約12時間 ~ 48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、この生成物は、従来の手段（例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くシリカゲルでのその残渣のフラッシュクロマトグラフィー）によって、単離される。

## 【0112】

30

(工程2 - エチルエステルのカルボン酸への加水分解)

工程1からの生成物は、水と、アルコールと、強塩基（好ましくは、メタノール中の水酸化カリウム）との混合物中に、懸濁される。この反応は、0 ~ 40（好ましくは、約25）の温度で、約2日間 ~ 5日間（好ましくは、約3日間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その溶媒が減圧下で除去され、その残渣が、約5のpHまで酸性化され、そしてこの生成物は、従来の手段（例えば、濾過）によって、単離される。

## 【0113】

40

(工程3 - アミドの調製)

工程2からの生成物が、不活性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）に溶解され、ここに、HBTU、HOBT、N-メチルモルホリン、触媒量のDMAP、および上で定義されたような必要に応じて置換された式HNR<sub>2</sub>のアミンが、添加される。この反応は、0 ~ 40（好ましくは、約25）の温度で、約8時間 ~ 48時間（好ましくは、約24時間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その生成物は、従来の手段によって単離される。

## 【0114】

(工程4 - 脱保護)

工程3からの生成物は、メタノール中のフッ化アンモニウムの溶液で処理される。この反応は、およそ還流温度で、約8時間 ~ 約48時間（好ましくは、約24時間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その溶媒が減圧下で除去され、その残渣は、約5のpHまで酸性化され、そしてこの生成物は、従来の手段（例えば、分取TLC）によって

50

、単離される。

【0115】

(R<sup>1</sup>が-C(=O)OR<sup>6</sup>、または-C(=O)NHR<sup>6</sup>である場合の合成)

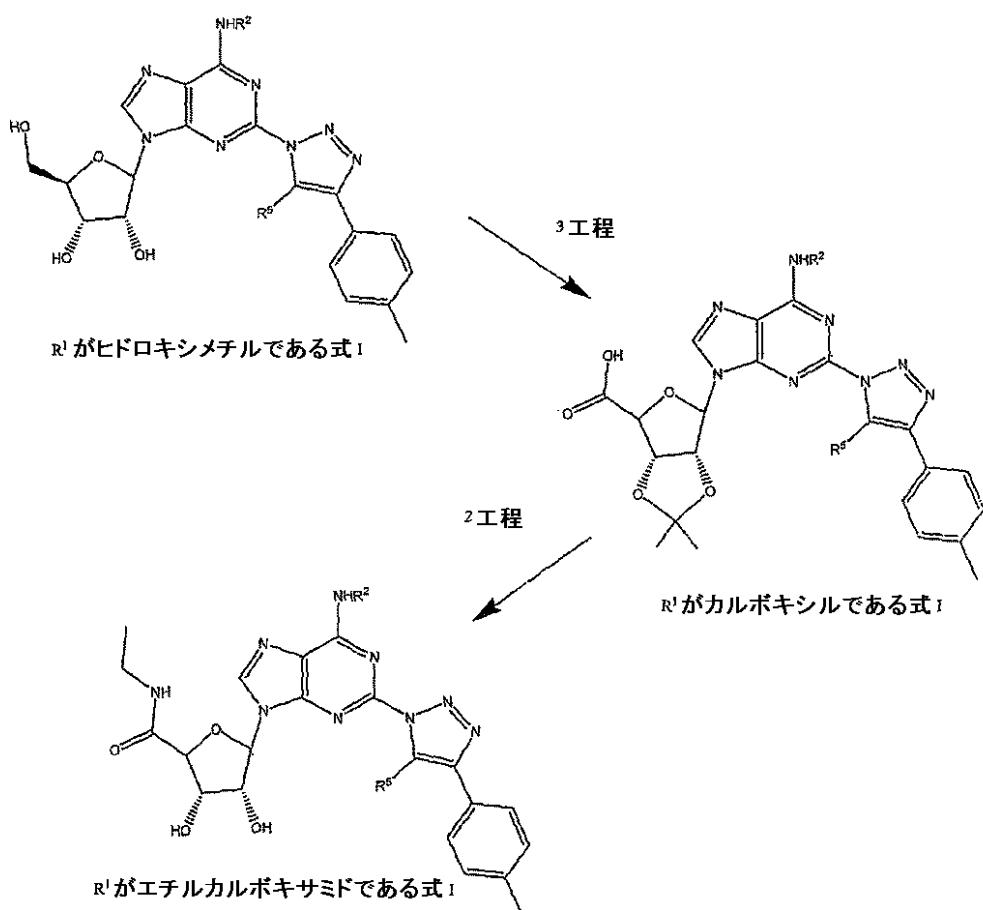
R<sup>1</sup>置換基の修飾が、トリアゾール環またはテトラゾール環の形成後に実施され得ることは、当業者によって理解される。例えば、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>3</sup>が1, 2, 3-トリアゾールであり、R<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>4</sup>が4-メチルフェニルである、式Iの化合物を使用して、2, 2-ジメトキシプロパンとの反応によって、3位および4位のヒドロキシル基を選択的に保護し得る。次いで、得られる5'ヒドロキシ化合物は、[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン(BAIB)と組み合わせた触媒量の2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシリ(TEMPO)との反応によって、必要に応じて置換されたカルボニル基に変換され得る。次いで、このカルボン酸は、必要に応じて置換されたカルボキサミド基で置き換えられ得、そして保護基が、従来の技術を10 使用して除去され得る。

【0116】

(反応スキームV)

【0117】

【化14】



(有用性、試験および投与)

(一般的な有用性)

式Iの化合物は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターの部分アゴニストまたは完全アゴニストの投与に応答することが既知である状態の処置において、有効である。このような状態としては、心臓の律動の急性障害および慢性障害（特に、速い心拍数によって特徴付けられる疾患であって、この速度が、洞房組織、房組織、および房室結節組織の異状によって駆動される、疾患）が挙げられるが、これらに限定されない。このような障害としては、心房性細動、および心房粗動、うっ血性心不全、インスリン非依存性真性糖尿病、抗血糖症、50

癲癇（鎮痙性活性）、および神経保護が挙げられるが、これらに限定されない。A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストはまた、脂肪細胞において、抗脂肪親和性効果を有し、これは、エステル化されていない脂肪酸の放出の減少をもたらす。

【0118】

（試験）

活性試験は、上で引用された特許および文献、ならびに以下の実施例に記載されるよう 10 に、当業者に明らかな方法によって、実施される。

【0119】

（薬学的組成物）

式Iの化合物は、通常、薬学的組成物の形態で投与される。従って、本発明は、活性成分としての1種以上の式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、ならびに1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア（不活性な固体希釈剤および充填剤が挙げられる）、希釈剤（滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる）、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含有する、薬学的組成物を提供する。式Iの化合物は、単独で投与されても、他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような組成物は、薬学の分野において周知である様式で、調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Philadelphia, PA第17版(1985)および「Modern Pharmaceutics」, Marcel Dekker, Inc.第3版(G. S. Banker & C. T. Rhodes編)を参照のこと）。 20

【0120】

（投与）

式Iの化合物は、単回用量または複数用量のいずれかで、類似の用途を有する薬剤の、任用される投与様式（例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されるような様式であり、直腸経路、頸経路、鼻腔内径路および経皮投与、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、または例えばステントもしくは動脈に挿入される円筒形ポリマーなどの含浸もしくはコーティングされたデバイスを介するものが挙げられる）のいずれかによって、投与され得る。 30

【0121】

投与のための1つの様式は、非経口投与であり、特に、注射によるものである。本発明の新規組成物が、注射による投与のために組み込まれ得る形態としては、水性懸濁物、油性懸濁物、またはエマルジョンが挙げられ、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくは落花生油、ならびに賦形剤、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルを用いる。生理水溶液中の水溶液もまた、注射のために好都合に使用されるが、本発明の観点においては、さほど好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレン glycole、液体ポリエチレン glycoleなど（およびこれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体ならびに植物油もまた、使用され得る。適切な流動性は、例えば、コーティング（例えば、レシチン）の使用によって、分散物の場合には必要とされる粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなど）の使用によって、もたらされ得る。 40

【0122】

滅菌された注射可能溶液は、必要とされる量の式Iの化合物を、適切な溶媒中に、必要に応じて、上に列挙されたような他の種々の成分と一緒に組み込み、引き続いて滅菌濾過することによって、調製される。一般に、分散物は、種々の滅菌された活性成分を、滅菌されたビヒクル（これは、基本的な分散媒体、および上に列挙されたものからの他の必要とされる成分を含有する）中に組み込むことによって、調製される。滅菌された注射可能溶液の調製のための、滅菌された粉末の場合には、好みの調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥の技術であり、これにより、活性成分と、予め滅菌濾過された溶液からの任意のさらなる望ましい成分とが得られる。 50

## 【0123】

経口投与は、式Iの化合物の別の投与経路である。投与は、カプセルまたは腸溶コーティングされた錠剤などを介し得る。少なくとも1種の式Iの化合物を含有する薬学的組成物を作製する際に、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、そして／またはカプセル、サシェ剤(sachet)、紙もしくは他の容器の形態であり得るようなキャリア内に収納される。この賦形剤が、希釈剤として働く場合、この賦形剤は、固体、半固体、または液体の物質(上記のような)であり得、これは、活性成分のためのビヒクル、キャリアまたは媒体として働く。従って、これらの組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤(cachet)、エリキシル、懸濁物、エマルジョン、液剤、シロップ、エアロゾル(固体または液体媒体中のものとして)、軟膏(例えば、10重量%までの活性化合物を含有する)、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、滅菌注射可能溶液、ならびに滅菌パッケージされた散剤の形態であり得る。

## 【0124】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。これらの処方物は、滑沢剤(例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油)；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤(例えば、安息香酸メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート)；甘味料；ならびに矯味矯臭剤をさらに含有し得る。

## 【0125】

本発明の組成物は、当該分野において公知である手順を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の迅速な放出、徐放、または遅延放出を提供するように、処方され得る。経口投与のための制御放出薬物送達システムとしては、ポリマーでコーティングされたレザバまたは薬物-ポリマーマトリックス処方物を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902514号；および同第5,616,345号に提供されている。本発明の方法において使用するための別の処方物は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を使用する。このような経皮パッチは、制御された量での、本発明の化合物の連続的注入または不連続な注入を提供するために、使用され得る。薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第4,992,445号、同第5,023,252号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、薬学的薬剤の連続的な送達、パルス化された送達、または要求に応じた送達のために、構築され得る。

## 【0126】

上記組成物は、例えば、単位投薬形態で処方される。用語「単位投薬形態」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のための単一の投薬量として適切な、物理的に不連続な単位であって、各単位が、望ましい治療効果を生じるように計算された所定の量の活性物質を、適切な薬学的賦形剤(例えば、錠剤、カプセル、アンプル)と組み合わせて含有する、単位をいう。式Iの化合物は、広い投薬範囲にわたって有効であり、そして一般に、薬学的に有効な量で投与される。例えば、経口投与については、各投薬単位は、10mg～2gの式Iの化合物、さらに例えば、10mg～700mgの式Iの化合物を含有し、そして非経口投与については、例えば、10mg～700mgの式Iの化合物、さらに例えば、約50mg～200mgの式Iの化合物を含有する。しかし、実際に投与される式Iの化合物の量は、関連する状況(処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度などが挙げられる)を考慮して、医師によって決定されることが理解される。

## 【0127】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主要な活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成する。これ

10

20

30

40

50

らの予備処方組成物を均質であると称する場合、その活性成分が、この組成物全体にわたって等しく分布しており、その結果、この組成物が、錠剤、丸剤およびカプセルなどの、等しく有効な単位投薬形態に容易に部分分割され得ることを意味する。

#### 【0128】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングされ得るか、または他の様式で配合されて、延長された作用という利益を得る投薬形態を提供し得るか、または胃の酸性条件から保護し得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬成分と外側投薬成分とを含み得、外側投薬成分は、内側投薬成分を覆うエンベロープの形態であり得る。これらの2つの成分は、腸溶層によって分離され得、この腸溶層は、胃内での分解に抵抗し、そして内側成分が無傷で十二指腸に通ること、または放出を遅くされることを可能にするように、働く。種々の材料が、このような腸溶層またはコーティングのために使用され得、これらの材料としては、多数のポリマー酸、およびポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどとの混合物が挙げられる。

#### 【0129】

吸入または通気のための組成物は、薬学的に受容可能な水性溶媒もしくは有機溶媒、またはこの混合物中の、溶液および懸濁物と、粉末とを含有する。液体組成物または固体組成物は、上記のような、適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。例えば。これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、経口的または経鼻的な呼吸経路によって、投与される。例えば、薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性気体の使用によって、噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、または噴霧デバイスは、フェイスマスクテントもしくは断続的な正圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液組成物、懸濁物組成物、または粉末組成物は、適切な様式で処方物を送達するデバイスから、例えば、経口的にかまたは経鼻的に投与され得る。

#### 【0130】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を説明するために含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施において良好に機能することが本発明者によって発見された技術を表し、従って、その実施のための好ましい様式を構成するとみなされ得ることが、当業者によって理解されるべきである。しかし、当業者は、本開示を考慮して、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態において多くの変更がなされ得、そして依然として、同じ結果または類似の結果を得ることができることを、理解するべきである。

#### 【実施例】

##### 【0131】

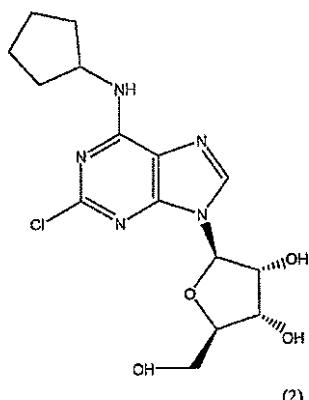
(実施例1)

(式(2)の化合物の調製)

(A・R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がシクロペンチルである、式(2)の化合物の調製)

##### 【0132】

## 【化15】



10

[3,4-ジアセトキシ-5-(2,6-ジクロロプリン-9-イル)オキソラン-2-イル]メチルアセテート(式(1)の化合物)(2.2mmol)を、20mLのエタノールの混合物に懸濁させた。次いで、トリエチルアミン(20mmol)およびシクロペンチルアミン(11.2mmol)を添加した。この溶液を、24時間還流させた。

## 【0133】

その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を100mLの酢酸エチルに溶解させ、そして50mLの水で2回、および10%のクエン酸で2回洗浄した。その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を除去して、(4S,2R,3R,5R)5-[2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール(式(2)の化合物)を得た。

20

## 【0134】

(B.R<sup>2</sup>を変化させた式(2)の化合物の調製)

同様に、上記1Aの手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりにテトラヒドロフラン-3-アミンおよびシクロヘキシルアミンを用いて、以下の式(2)の化合物を調製した：

(4S,2R,3R,5R)-5-[2-クロロ-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；および

30

(4S,2R,3R,5R)-5-[2-クロロ-6-(シクロヘキシルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール。

## 【0135】

(C.R<sup>2</sup>を変化させた式(2)の化合物の調製)

同様に、上記1Aの手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>の他の化合物を用いて、以下の式(2)の化合物を調製する：

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

40

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-アニリノ-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-(4-クロロベンジルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

50

(4S,2R,3R,5R)-5-[6-(4-クロロベンジルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(2-フルオロベンジルアミノ)-2-クロロブリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ピリジ-2-イルアミノ)-2-クロロブリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ピロール-3-イルアミノ)-2-クロロブリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

## 【0136】

(D. R<sup>2</sup>を変化させた式(2)の化合物の調製)同様に、上記1Aの手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>の他の化合物を用いて、式(2)の他の化合物を調製する。 10

## 【0137】

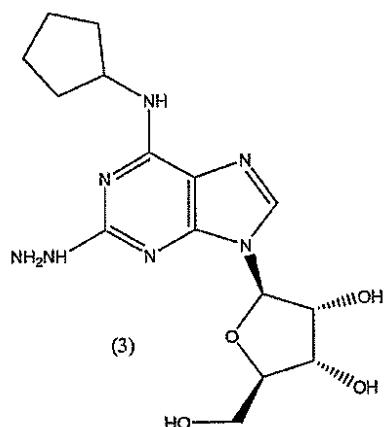
(実施例2)

(式(3)の化合物の調製)

(A. R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がシクロペンチルである、式(3)の化合物の調製) 20

## 【0138】

## 【化16】



(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール(実施例1Aにおいて調製された式(2)の化合物)を、ヒドラジン水和物(5mL)に懸濁させ、そしてこの混合物を、室温で24時間攪拌した。ヒドラジンを減圧下で除去し、そしてその残渣をエーテルで粉碎し、そして濾過して、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール(式(3)の化合物)を白色固体として得た。 30

## 【0139】

(B. R<sup>2</sup>を変化させた式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2-(2-クロロ-6-メチルアミノブリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3, 4-ジオールの代わりにテトラヒドロフラン-3-アミンおよび式(2)のシクロヘキシリアルアミンアナログを用いて、以下の式(3)の化合物を調製した： 40

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(シクロヘキシリアルアミノ)-2-ヒドラジノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

## 【0140】

(C. R<sup>2</sup>を変化させた式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2-(2-クロロ-6-メチルアミノブリ 50

ン - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式(2)の他の化合物を用いて、以下の式(3)の化合物を調製した：

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [6 - (ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ) - 2 - ヒドラジノプリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [6 - (ベンジルアミノ) - 2 - ヒドラジノプリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (シクロプロピルメチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (シクロプロピルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - アニリノプリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (4 - クロロベンジルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (2 - フルオロベンジルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (ピリジ - 2 - イルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (ピロール - 3 - イルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

#### 【0141】

(D . R<sup>2</sup> を変化させた式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2 - (2 - クロロ - 6 - シクロペンチルアミノプリン - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式(2)の他の化合物を用いて、式(3)の他の化合物を調製する。

#### 【0142】

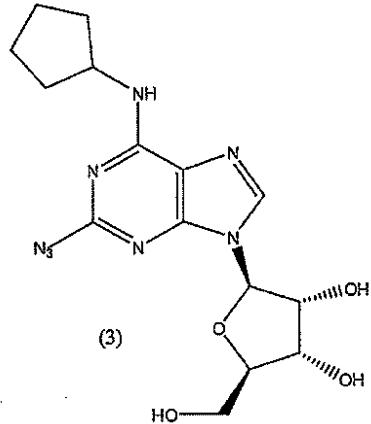
(実施例3)

(式(4)の化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>2</sup> がシクロペンチルである、式(4)の化合物の調製)

#### 【0143】

#### 【化17】



(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [2 - ヒドラジノ - 6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール(実施例2Aにおいて調製された式(3)の化合物)(4 . 1 m m o l)を、60mLの水に懸濁させた。3mLの酢酸を添加し、そしてこの溶液を、氷浴上で0まで冷却した。この冷

10

20

30

40

50

溶液に、亜硝酸ナトリウム(6 mmol)を添加し、そしてこの混合物を0°で3時間攪拌し、次いで、室温で18時間攪拌した。次いで、この溶液を、100mLの酢酸エチルで2回抽出した。次いで、その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そしてその溶媒を除去した。次いで、その残渣を1:1エチルエーテル:ヘキサンで粉碎し、そしてその固体である(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(アジド)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールを、濾過により収集した。

#### 【0144】

(B. R<sup>2</sup>を変化させた式(4)の化合物の調製)

同様に、上記3Aの手順に従って、ただし、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに、テトラヒドロフラン-3-アミンおよび式(3)のシクロヘキシリアナログを用いて、以下の式(4)の化合物を調製した：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(シクロヘキシリアナログ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

#### 【0145】

(C. R<sup>2</sup>を変化させた式(4)の化合物の調製)

同様に、上記3Aの手順に従って、ただし、((4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式(3)の他の化合物を用いて、以下の式(4)の化合物を調製する：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-アジド-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ベンジルアミノ)-2-アジド-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(シクロプロピルメチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(シクロプロピルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-アニリノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(4-クロロベンジルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(2-フルオロベンジルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(ピリジ-2-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-アジド-6-(ピロール-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

#### 【0146】

(D. R<sup>2</sup>を変化させた式(3)の化合物の調製)

同様に、上記3Aの手順に従って、ただし、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式(3)の他の化合物を用いて、式(4)の他の化合物を調製する。

#### 【0147】

10

20

30

40

50

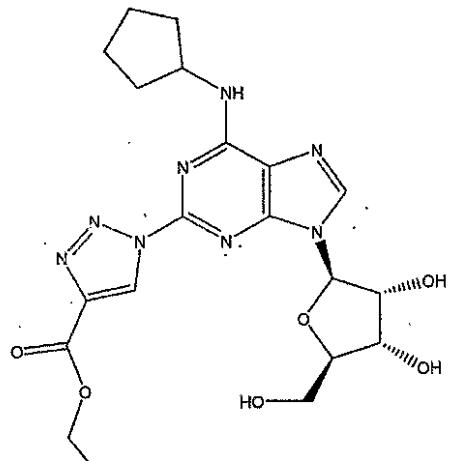
## (実施例 4 )

## (式 I の化合物の調製 )

( A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、 R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、 R<sup>3</sup> が 1 , 2 , 3 - トリアゾールであり、 R<sup>4</sup> がカルボキシエチルであり、そして R<sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製 )

【0148】

【化18】



式 I

10

20

0 . 470 g のジイソプロピルエチルアミンおよびプロパ - 2 - イン酸エチル ( 1 . 9 mmol ) を、 20 mL の THF に溶解した。この溶液に、 ( 4S , 2R , 3R , 5R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ( アジド ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 1 . 3 mmol ) および 350 mg の CuI を添加した。この混合物を、室温で 24 時間攪拌した。次いで、その溶媒をエバボレーションにより除去し、そしてその残渣を、 5 mL のエタノールおよびエチルエーテルで処理した。その黄色の固体を濾過により収集し、そしてエタノールおよびエーテルで洗浄して、 1 - { 9 - [ ( 4S , 3R , 5R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 式 I の化合物 ) を得た。

【0149】

( B . R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> 、 および R<sup>4</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 4A の手順に従って、ただし、必要に応じて、 ( 4S , 2R , 3R , 5R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ( アジド ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式 ( 4 ) の他の化合物を用い、そして必要に応じて、プロパ - 2 - イン酸エチルの代わりに式 ( 5 ) の他の化合物を用いて、以下の式 I の化合物を調製した：

1 - { 6 - [ ( ( 3R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ;

2 - { 6 - [ ( ( 3R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) ( 1 , 2 , 3 - トリアゾリル ) ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;

2 - ( 6 - [ ( ( 3R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ( 1 , 2 , 3 - トリアゾリル ) } プリン - 9 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;

( 4S , 3R , 5R ) - 2 - { 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - [ 4 - ベンジル ( 1 , 2 , 3 - トリアゾリル ) ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;

30

40

50

[ ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ( 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ) メチル ] [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] アミン ;

[ ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ( 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) ) メチル ] [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] アミン ; および

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル。 10

### 【 0150 】

( C . R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、 および R <sup>4</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 4 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ( アジド ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式 ( 4 ) の他の化合物を用い、そして必要に応じて、プロパ - 2 - イン酸エチルの代わりに式 ( 5 ) の他の化合物を用いて、以下の式 I の化合物を調製する。

### 【 0151 】

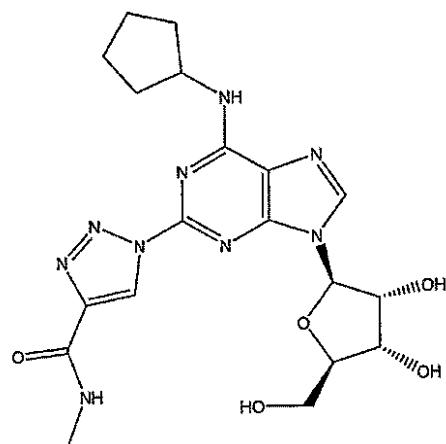
( 実施例 5 ) 20

( 式 I の化合物の調製 )

( A . R <sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、 R <sup>2</sup> がシクロペンチルであり、 R <sup>3</sup> が 1 , 2 , 3 - トリアゾールであり、 R <sup>4</sup> がカルボキシエチルであり、そして R <sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製 )

### 【 0152 】

### 【 化 19 】



式 I

70 mg の 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 実施例 4 A において調製された ) を、密封したチューブ内で、水中 40 % のメチルアミン 5 mL に溶解した。この混合物を、50 度で 2 時間攪拌した。白色の沈殿物が形成され、これを濾過により収集した。収集した濾液を水およびエチルエーテルで洗浄して、生成物である ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ( 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ) - N - メチルカルボキサミド 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペ 40

10

20

30

40

50

ンチルアミノ)プリン-2-イル} - 1, 2, 3 -トリアゾール-4-カルボン酸エチルを得た。

**【0153】**

(B. R<sup>4</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記5Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-{9-[ (4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル} - 1, 2, 3 -トリアゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレート化合物を用い、そして必要に応じて、メチルアミンの代わりに他のアミンを用いて、他の式Iの化合物を調製した。

**【0154】**

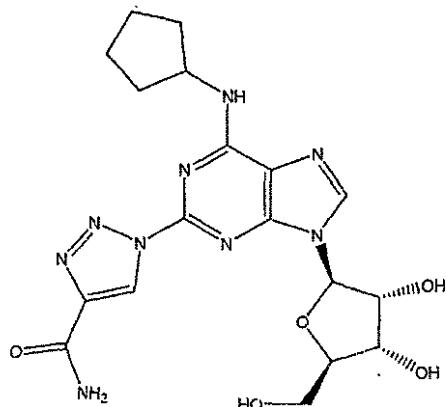
10

(実施例6)

(R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、R<sup>3</sup>が1, 2, 3 -トリアゾールであり、R<sup>4</sup>がカルボキシエチルであり、そしてR<sup>5</sup>が水素である、式Iの化合物の調製)

**【0155】**

**【化20】**



20

式 I

30

50mgの1-{9-[ (4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル} - 1, 2, 3 -トリアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例4Aにおいて調製された)を、チューブ内で、5mLのメタノールに溶解した。無水NH<sub>3</sub>ガスを、この溶液に2分間バブリングした。次いで、このチューブを密封し、そしてこの混合物を50度で24時間攪拌した。白色の沈殿物が形成され、これを濾過により収集した。収集した濾液を水およびエチルエーテルで洗浄して、生成物である1-{9-[ (4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル} - 1, 2, 3 -トリアゾール-4-カルボキサミドを得た。

40

**【0156】**

(B. R<sup>4</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記6Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-{9-[ (4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル} - 1, 2, 3 -トリアゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレート化合物を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

**【0157】**

(実施例7)

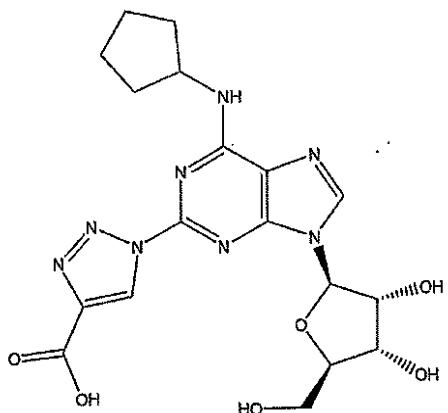
(式Iの化合物の調製)

50

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、R<sup>3</sup> が1 , 2 , 3 - トリアゾールであり、R<sup>4</sup> がカルボキシルであり、そしてR<sup>5</sup> が水素である、式Iの化合物の調製)

## 【0158】

## 【化21】



10

100mg の1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 実施例4Aにおいて調製された ) を、メタノール中1NのKOH約10mLに溶解した。この溶液を、60で24時間攪拌した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を5mLの酢酸エチルに溶解した。37% HCLの添加によって、その水相を3~4のpHにした。得られた固体を濾過により収集し、そして水およびエーテルで洗浄し、次いで風乾して、生成物である1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸を得た。

20

## 【0159】

(B . R<sup>2</sup> を変化させた式Iの化合物の調製)

30

同様に、上記6Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレート化合物を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

## 【0160】

(実施例8)

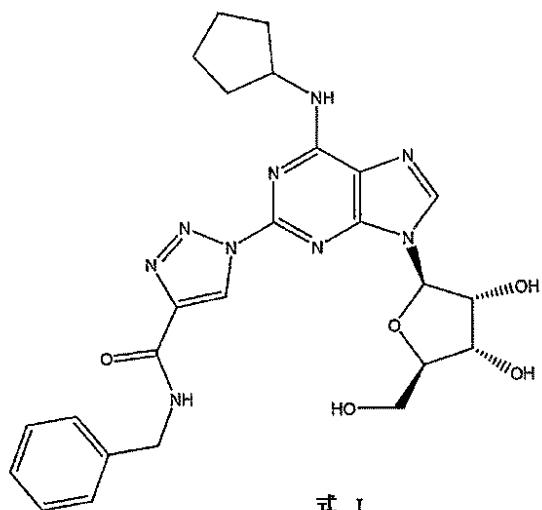
(式Iの化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> が(3R)オキソラン - 3 - イルであり、R<sup>3</sup> が1 , 2 , 3 - トリアゾールであり、R<sup>4</sup> がN - ベンジルカルボキサミドであり、そしてR<sup>5</sup> が水素である、式Iの化合物の調製)

40

## 【0161】

## 【化 2 2】



10

150 mg の 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 7 B に記載される方法に従つて調製された ) を、 5 mL のジメチルホルムアミド ( D M F ) に溶解し、そして以下のものと混合する :

20

250 mg の 2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H B T U ) 、

100 mg の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B t ) 、

450 mL のベンジルアミン；および

触媒量のジメチルアミノピリジン ( D M A P ) 。

## 【 0162】

この混合物を、室温で一晩攪拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣を、 15 : 1 ジクロロメタン : メタノール溶液を用いる T L C を使用して精製して、 ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミドを得る。

30

## 【 0163】

( B . R <sup>2</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 8 A の手順に従つて、ただし、必要に応じて、 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の代わりに式 I の他の R 4 カルボン酸を用いて、またはベンジルアミンの代わりに他の望ましいベンジルアミン残基を用いて、以下の式 I の化合物を調製し得る :

40

4 - { [ ( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸メチル ;

4 - { [ ( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸 ;

( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 4 - クロロフェ

50

ニル)メチル]カルボキサミド;

(1-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[ (4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-[ (4-フルオロフェニル)メチル]カルボキサミド;

(1-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[ (4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-ベンジルカルボキサミド; および

(1-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[ (3S,2R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-{ [5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}カルボキサミド。

#### 【0164】

(C.R<sup>2</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記8Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-{9-[ (4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボン酸を用いるか、またはベンジルアミンの代わりに他の望ましいベンジルアミン残基を用いて、以下の式Iの化合物を調製し得る。

10

#### 【0165】

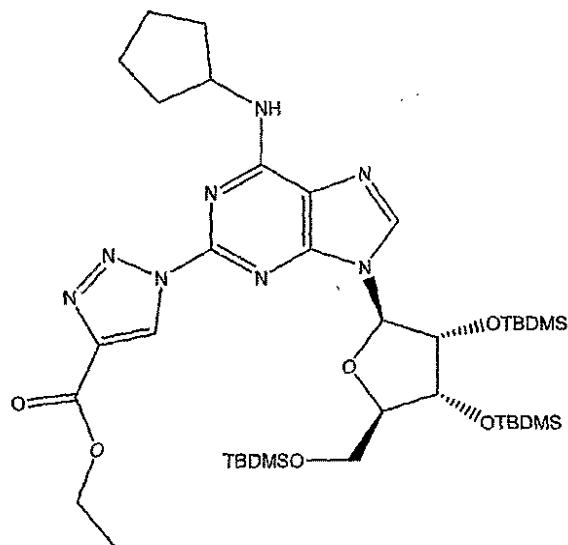
(実施例9)

(R<sup>4</sup>置換基の二次修飾を介する式Iの化合物の調製)

(A. 糖残基の保護)

#### 【0166】

#### 【化23】



30

5gの1-{9-[ (4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例4Aに記載されるように調製される)を、150mLのDMFに溶解する。これに、6gのt-ブチルジメチルクロロシランおよび3gのイミダゾールを添加する。この混合物を、70℃で一晩攪拌する。次いで、その溶媒を留去し、そしてその残渣を、20%酢酸エチル/ヘキサン溶液を用いるTLCを使用して精製して、1-(9-{(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル}オキソラン-2-イル)-6-(シクロペンチ

40

50

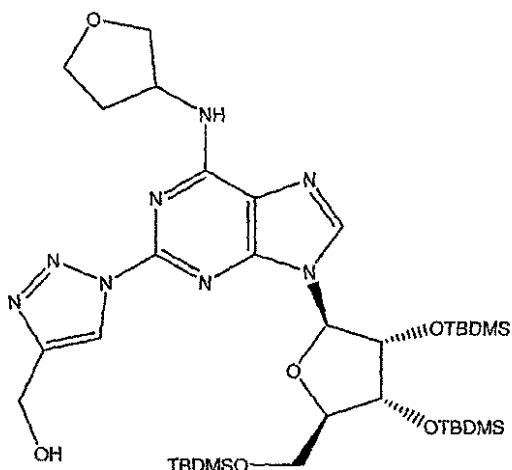
ルアミノ)プリン-2-イル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

## 【0167】

(B. アルコール中間体の形成)

## 【0168】

## 【化24】



10

1. 5 g の 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ビス ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 実施例 9 A に記載されるように調製される ) を、 10 mL の THF に溶解し、そして 0 °C の浴内で冷却する。 2 mL の LiAlH<sub>4</sub> を、この溶液に添加する。この混合物を、数時間にわたって、室温まで温める。気泡が観察されなくなるまで、この室温の溶液に、 NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液を滴下する。得られた沈殿物を濾過し得、そしてその濾液を濃縮して、残留する溶媒の全てを除去し得る。残りの水溶液をジクロロメタンで抽出し、そしてその有機層を、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、生成物である [ 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ビス ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) - 5 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ] メタン - 1 - オールを得る。これを、 5 % メタノール / ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製した。

20

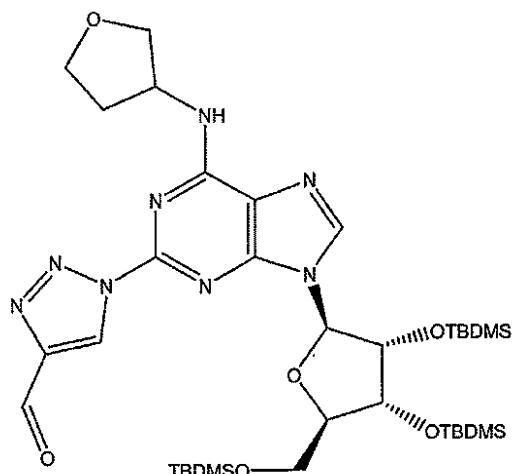
## 【0169】

(C. アルデヒド中間体の形成)

## 【0170】

30

## 【化25】



10

350mgのクロロクロム酸ピリジニウム( PCC )を、10mLの乾燥ジクロロメタン中で攪拌する。この懸濁物中に、780mgの[ 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ビス ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) - 5 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ] メタン - 1 - オール( 実施例9Bにおいて調製される )を添加する。この混合物を、室温で時間攪拌し、そして濾過する。得られる濾液を濃縮して、その溶媒を除去する。生成物である 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ビス ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) - 5 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルバルデヒドを、クロマトグラフィーにより精製する。

20

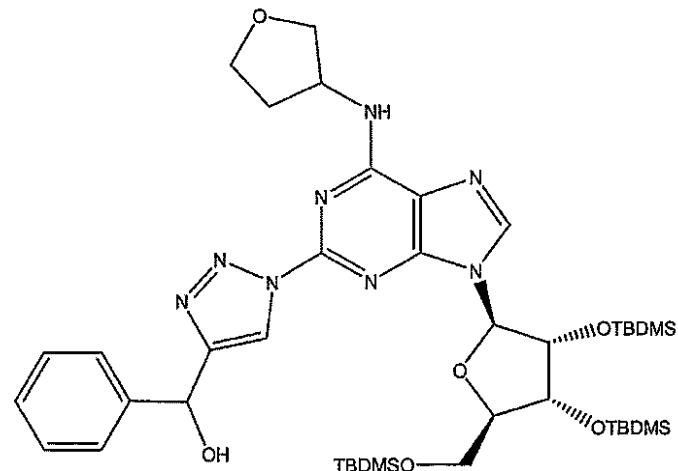
## 【0171】

( D . R <sup>4</sup> 置換基の付加 )

## 【0172】

## 【化26】

30



40

500mgの 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ビス ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) - 5 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルバルデヒド( 上記パートCに開示されるように調製される )の、3mLのTHF中の溶液を、ドライアイス / アセトン浴中で冷却する。この冷溶液に、フェニルマグネシウムプロミド / THFの1M溶液を

50

、1.3 mL滴下様式で添加する。次いで、この反応混合物を、24時間かけて室温まで温める。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を濃縮する。その残渣を水と混合し、そしてNH<sub>4</sub>Clの飽和溶液を添加する。生成物である[1-(9-{(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)-5-[1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル]オキソラン-2-イル}-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-2-イル]-1,2,3-トリアゾール-4-イル]フェニルメタン-1-オールを、酢酸エチルで抽出し得、そしてクロマトグラフィーにより精製し得る。

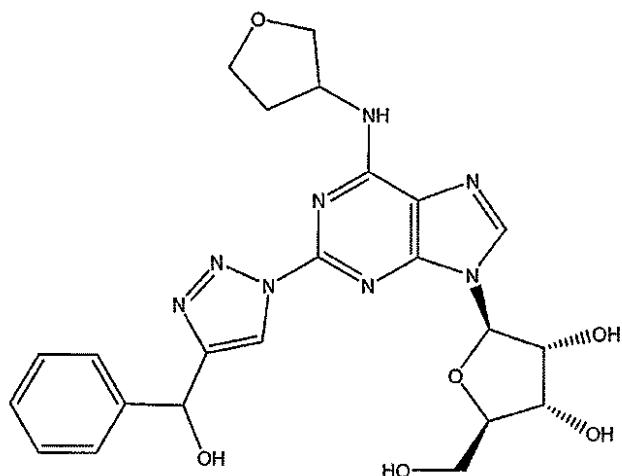
## 【0173】

(E. 糖残基の脱保護)

10

## 【0174】

## 【化27】



20

180mgのパートDの保護生成物を、3mLのメタノールに入れる。この溶液に、メタノール中0.5MのNH<sub>4</sub>Fを3mL添加する。この反応混合物を、8時間還流に維持し、次いで、その溶媒を除去する。その残渣を、10%メタノール/ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製して、最終生成物である(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(ヒドロキシフェニルメチル)(1,2,3-トリアゾリル)]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオールを得る。

30

## 【0175】

(F. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記9A-Eの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-{9-[ (4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}-1,2,3-トリアゾリル-4-カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレートを用いるか、またはフェニルマグネシウムブロミドの代わりに異なる修飾をされた臭化マグネシウム残基を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

40

## 【0176】

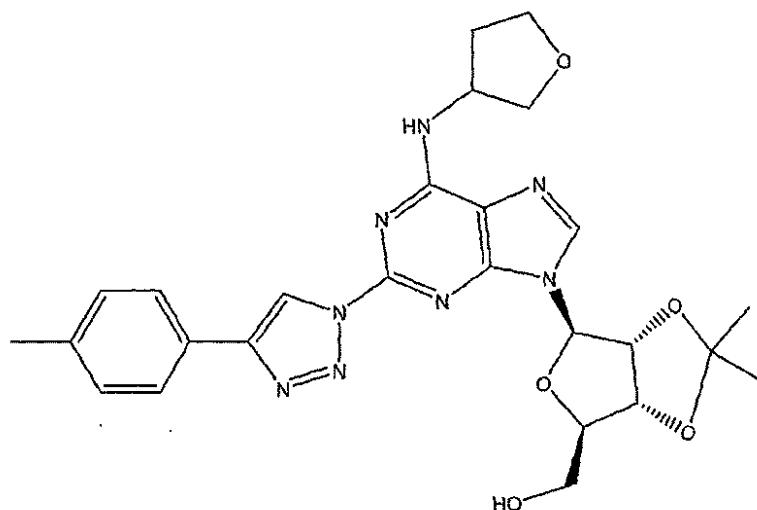
(実施例10)

(R<sup>1</sup>置換基の修飾を介する式Iの化合物の調製)

(A. 糖残基の3'ヒドロキシル部分および4'ヒドロキシル部分の保護)

## 【0177】

## 【化28】



10

0.500 g の (3S, 2R, 4R, 5R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - { 2 - [4 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾリル] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール (実施例 4 に記載される方法に従って調製される)、1.5 mL の 2 , 2 - ジメトキシプロパン、および 1 mL の (0.2 g p T S O H / 10 mL D M F ) 溶液を、10 mL の D M F 中で混合する。この溶液を、圧力チューブ内で、80 で一晩加熱した。

20

## 【0178】

翌朝、揮発性物質を除去し、そして 10 滴の濃 N H<sub>4</sub> O H 溶液の添加によって、酸触媒をクエンチする。生成物である ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [4 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾリル] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0 ] オクタ - 2 - イル ) メタン - 1 - オールを、ジクロロメタン中 0 %、5 %、10 %、15 %、および 20 % メタノール溶液の、段階的な 200 mL のアリコートを使用する Bi o t a g e<sup>TM</sup> クロマトグラフィー (405 カートリッジ) によって精製する。生成物は、5 % ~ 15 % の溶媒強度の画分に溶出する。この物質を、さらに操作せずに、次の工程に持ち越す。

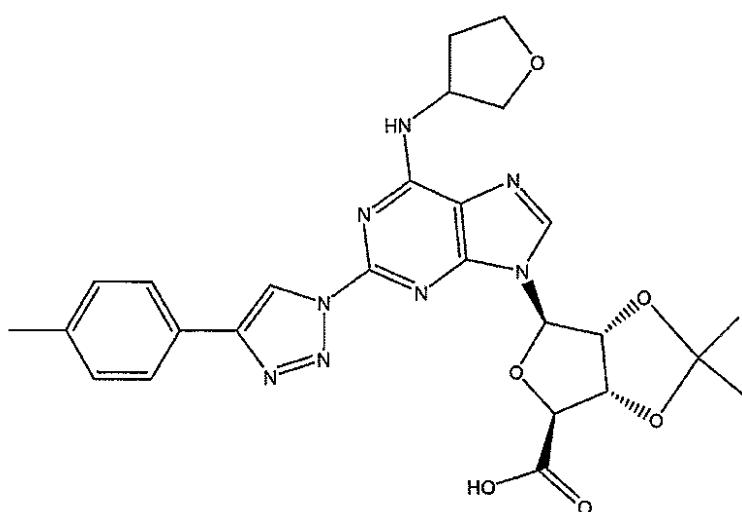
30

## 【0179】

(B . 5' カルボン酸の調製)

## 【0180】

## 【化29】



40

50

0.5 g の ((1R, 2R, 4R, 5R)-7,7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)1,2,3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]oct-2-イル)メタン-1-オール(上記パートAにおいて調製される)、30mgのTEMPO、および0.7gのBAIBを、フラスコ内で混合し、CH<sub>3</sub>CN(1.5mL)およびH<sub>2</sub>O(1.5mL)を添加し、そして得られた溶液を、室温で3時間攪拌する。生成物である(2S,1R,4R,5R)-7,7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)-1,2,3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルボン酸が、この溶液から沈殿するので、濾過により収集し、そしてジエチルエーテルで粉碎する。

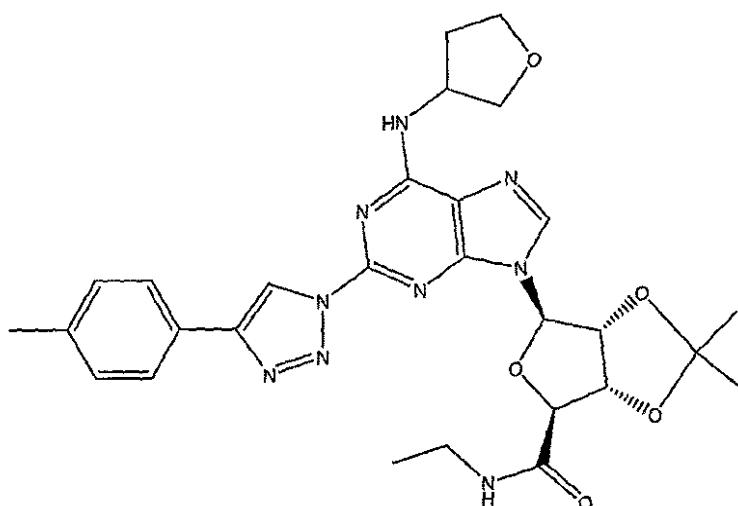
10

## 【0181】

(C.5'カルボン酸の5'カルボキサミドへの変換)

## 【0182】

## 【化30】



20

0.1gの(2S,1R,4R,5R)-7,7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)1,2,3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルボン酸(上記パートCにおいて調製される)を、4mLのジクロロメタンに溶解する。この溶液に、以下のものを添加する：

30

0.1gの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、

0.05gの1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、

触媒量のジメチルアミノピリジン(DMAP)；および

0.1mLのトリエチルアミン。

## 【0183】

この混合物を、周囲温度で20分間攪拌し、次いで、0.05gのエチルアミン塩酸塩を添加する。この混合物を、室温で一晩攪拌する。

40

## 【0184】

翌朝、この反応混合物を50mLのジクロロメタンで希釈し、そして10mLの10%クエン酸溶液、10mLのNaHCO<sub>3</sub>(aq)、および10mLのブライൻで洗浄する。その有機溶液を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。次いで、その溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そしてその生成物を、ジクロロメタン中10%メタノールを使用する分取TLCにより精製して、((2S,1R,4R,5R)-7,7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)1,2,3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]oct-2-イル)-N-エチルカルボキサミドを得る。

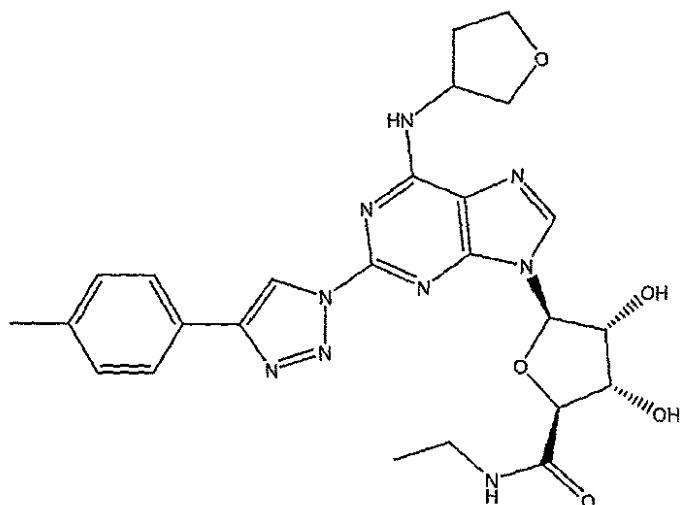
50

## 【0185】

(D. 糖残基上の3'ヒドロキシル部分および4'ヒドロキシル部分の脱保護)

## 【0186】

## 【化31】



10

70 mg の 3', 4' 保護されたカルボキサミド (上記パート C に記載されるように調製される)、((2S, 1R, 4R, 5R)-7, 7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)1, 2, 3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル} - 3, 6, 8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタ-2-イル) - N-エチルカルボキサミドを、酢酸(4 mL)および H<sub>2</sub>O(1 mL)に溶解する。得られた溶液を、80°で一晩加熱する。翌朝、この反応混合物を、室温まで冷却する。

20

## 【0187】

その溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして得られた固体をメタノールに溶解する。溶け残りのあらゆる固体を、濾過により収集する。その母液を使用して、分取 TLC プレートにスポットティングし、これを、溶出液としてジクロロメタン中 10% メタノールを使用して溶出した。低い方の蛍光スポットを収集する。脱着および溶媒の除去後、さらなる量の生成物が回収され得る。この生成物および最初の不溶性生成物を、GC / MS によって、((2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-{2-[4-(4-メチルフェニル)1, 2, 3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-2-イル) - N-エチルカルボキサミドであると確認する。

30

## 【0188】

(E. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>4</sup> を変化させた式 I の他の化合物の調製)

同様に、上記 10A - C または 10A - D の手順に従って、ただし、必要に応じて、(3S, 2R, 4R, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(4-メチルフェニル)1, 2, 3-トリアゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式 I の他の R<sup>1</sup> ヒドロキシメチル化合物を用い、そして必要に応じて、エチルアミン塩酸塩をの代わりに他のアミン塩を用いて、以下の他の化合物を調製した：

40

5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)-1, 2, 3-トリアゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸；

5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(4-ピリジル)-1, 2, 3-トリアゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸

(5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)-1, 2, 3-トリアゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3

50

, 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル) - N - エチルカルボキサミド ; および  
(5 - { 6 - [ ((3R)オキソラン - 3 - イル)アミノ] - 2 - (4 - (4 - ピリジル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾリル)プリン - 9 - イル} (2S , 4S , 3R , 5R) - 3  
, 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル) - N - エチルカルボキサミド。

## 【0189】

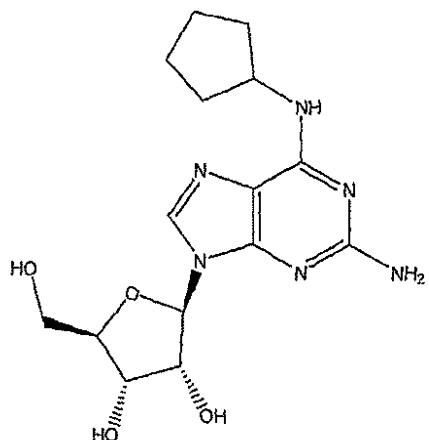
(D . R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた式Iの他の化合物の調製)  
同様に、上記10A-Cまたは10A-Dの手順に従って、ただし、必要に応じて、(3S , 2R , 4R , 5R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - { 2 - [ 4 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾリル] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ)プリン - 9 - イル} オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式Iの他のR<sup>1</sup>ヒドロキシメチル化合物を用い、そして必要に応じて、エチルアミン塩酸塩の代わりに他のアミン塩を用いて、他の式Iの化合物を調製した。 10

## 【0190】

(実施例12)  
(式(8)の化合物の調製)  
(A . R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がシクロペンチルである、式(8)の化合物の調製)

## 【0191】

## 【化32】



20

30

(4S , 2R , 3R , 5R) - 2 - [ 2 - アミノ - 6 - クロロ - プリン - 9 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオールの、15mLのエタノール中の懸濁物に、0 . 4 g のシクロペンチルアミンおよび10mmolのトリメチルアミンを添加した。この混合物を、80 °Cで24時間攪拌した。その残渣を、分取薄層クロマトグラフィー(15 : 1ジクロロメタン : メタノール)を使用して精製して、(4S , 2R , 3R , 5R) - 2 - [ 2 - アミノ - 6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール(式(8)の化合物)を得た。

## 【0192】

(B . R<sup>2</sup>を変化させた式(8)の化合物の調製) 40  
同様に、上記12Aの手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりにテトラヒドロフラン - 3 - アミンおよびシクロヘキシリルアミンを用いて、以下の式(2)の化合物を調製する：

(4S , 2R , 3R , 5R) - 5 - [ 2 - アミノ - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

(4S , 2R , 3R , 5R) - 5 - [ 2 - アミノ - 6 - (シクロヘキシリルアミノ)プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

## 【0193】

(C . R<sup>2</sup>を変化させた式(2)の化合物の調製)

40

50

同様に、上記 1 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式 R<sup>2</sup> NH<sub>2</sub> の他の化合物を用いて、以下の式(2)の化合物を調製する：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(エチルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(メチルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ベンジルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(n-プロビルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(シクロプロビルメチルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(シクロプロビルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(アニリノ-2-アミノプリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(4-クロロベンジルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(2-フルオロベンジルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ピリジ-2-イルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および  
 (4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ピロール-3-イルアミノ)-2-アミノプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。  
 【0194】

(D. R<sup>2</sup> を変化させた式(8)の化合物の調製)

同様に、上記 12 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式 R<sup>2</sup> NH<sub>2</sub> の他の化合物を用いて、式(8)の他の化合物を調製する。

【0195】

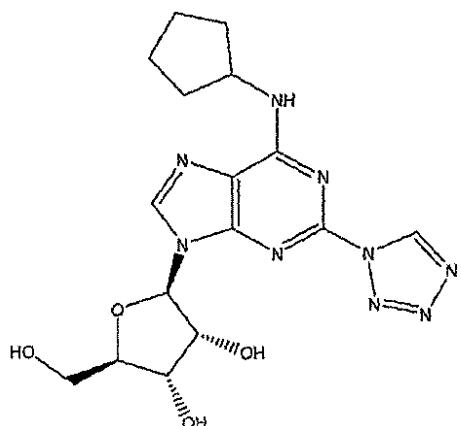
(実施例 13)

(式 I の化合物の調製)

(A. R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、そして R<sup>3</sup> が 1, 2, 3, 4-テトラゾリルである、式 I の化合物の調製)

【0196】

## 【化33】



10

式 I

(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-アミノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール(100mg)(実施例12Aにおいて調製された式(8)の化合物)を、オルトギ酸トリメチル(1mL)およびアセテート(2mL)に懸濁させた。この溶液に、50mgのアジ化ナトリウムを添加した。この混合物を、95℃で24時間攪拌した。その化合物を、分取薄層クロマトグラフィーを使用して精製して、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール(式Iの化合物)を得た。

## 【0197】

(B. R<sup>2</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記13Aの手順に従って、ただし、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-アミノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりにテトラヒドロフラン-3-アミンおよび式(8)のシクロヘキシリルアミンアナログを用いて、以下の式Iの化合物を調製する：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(シクロヘキシリルアミノ)-2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

## 【0198】

(C. R<sup>2</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記13Aの手順に従って、ただし、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-アミノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式(8)の他の化合物を用いて、以下の式Iの化合物を調製する：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-6-(エチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-6-(n-プロピルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)

20

40

30

40

50

アミノ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ベンジルアミノ ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( シクロプロピルメチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( シクロプロピルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - アニリノプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( 4 - クロロベンジルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( 2 - フルオロベンジルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( ピリジ - 2 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ; および  
 ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) - 6 - ( ピロール - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール 。 20

## 【0199】

( D . R <sup>2</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 13A の手順に従って、ただし、( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - アミノ - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式 ( 8 ) の他の化合物を用いて、他の式 I の化合物を調製した。 30

## 【0200】

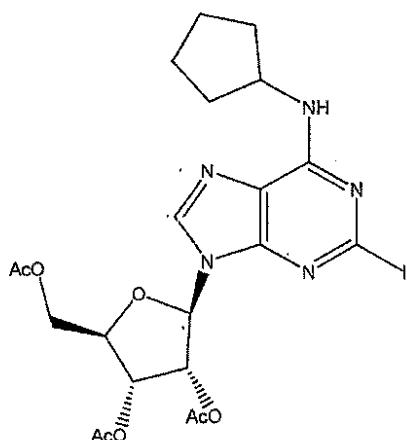
( 実施例 14 )

( 式 ( 10 ) の化合物の調製 )

( A . R <sup>2</sup> がシクロペンチルである式 ( 10 ) の化合物の調製 )

## 【0201】

## 【化 34】



40

50

1. 15 g の [ ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジアセチルオキシ - 5 - ( 6 - クロロ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ) オキソラン - 2 - イル ] メチルアセテート ( Toronto Research Chemicals ) を、 20 mL の DMF ( ジメチルホルムアミド ) に入れ、そして攪拌した。この溶液に、 0.42 mL のシクロペンチルアミンおよび 10 mL の DIP EA ( ジイソプロピルエチルアミン ) を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。翌朝、その溶媒を除去し、そしてその残渣を、ジクロロメタン / メタノール 20 : 1 カラムを使用して精製して、 ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート ( 式 ( 10 ) の化合物 ) を得た。

10

## 【 0202 】

( B . R <sup>2</sup> を変化させた式 ( 10 ) の化合物の調製 )

同様に、上記 14 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりにテトラヒドロフラン - 3 - アミンおよびシクロヘキシリルアミンを用いて、以下の式 ( 10 ) の化合物を調製する：

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；および

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロヘキシリルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート。

20

## 【 0203 】

( C . R <sup>2</sup> を変化させた式 ( 10 ) の化合物の調製 )

同様に、上記 14 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式 R <sup>2</sup> NH<sub>2</sub> の他の化合物を用いて、以下の式 ( 10 ) の化合物を調製する：

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( エチルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( メチルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( ベンジルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( n - プロピルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

30

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロプロピルメチルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロプロピルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

40

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - アニリノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート；

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) -

5 - [ 6 - ( 4 - クロロベンジルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン -

50

3 - イルアセテート；  
 ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) -  
 5 - [ 6 - ( 2 - フルオロベンジルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン  
 - 3 - イルアセテート；  
 ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) -  
 5 - [ 6 - ( ピリジ - 2 - イルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3  
 - イルアセテート；および  
 ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) -  
 5 - [ 6 - ( ピロール - 3 - イルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン -  
 3 - イルアセテート。  
10

## 【0204】

( D . R <sup>2</sup> を変化させた式 ( 10 ) の化合物の調製 )同様に、上記 14 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式 R <sup>2</sup> NH<sub>2</sub> の他の化合物を用いて、他の式 ( 10 ) の化合物を調製する。

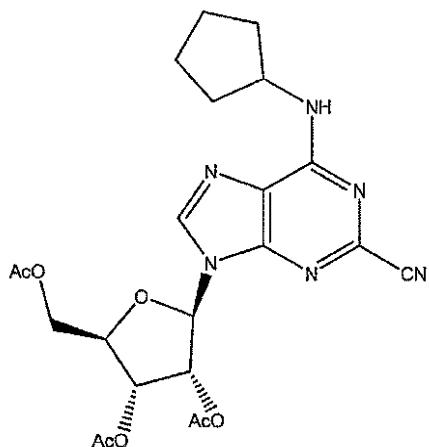
## 【0205】

( 実施例 15 )

( 式 ( 11 ) の化合物の調製 )

( A . R <sup>2</sup> がシクロペンチルである式 ( 11 ) の化合物の調製 )

## 【0206】

【化 35】20

( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) -  
 5 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ヨードプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 -  
 イルアセテート ( 1 . 5 3 m m o l ) ( 実施例 14 A において調製された式 ( 10 ) の化  
 合物 ) を、 D M F ( 4 0 m L ) に懸濁させた。この溶液に、 5 0 m g の 0 . 0 5 8 g のジ  
 ブチルスズシアニドおよび 0 . 2 7 g のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウ  
 ムを添加した。得られた混合物を、 1 2 0 ℃ で一晩攪拌した。  
30

## 【0207】

化合物をエバボレーションにより濃縮し、次いで、その残渣を酢酸エチルに溶解し、濾過し、酢酸エチルで再度洗浄し、そしてもう一度濾過した。次いで、その濾液を濃縮し、そして分取薄層クロマトグラフィーを使用して精製して、( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) -  
 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロペンチルアミ  
 ノ ) - 2 - シアノプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテート ( 式 ( 11 ) の化  
 合物 ) を得た。  
40

## 【0208】

( B . R <sup>2</sup> を変化させた式 ( 11 ) の化合物の調製 )上記 15 A の手順に従って、ただし、( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキ  
 シ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ヨード  
50

プリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテートの代わりにテトラヒドロフラン - 3 - アミンおよび式(10)のシクロヘキシリアミンアナログを用いて、以下の式(11)の化合物を調製する：

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(オキソラン-3-イルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；および

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロヘキシリアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート。

【0209】

10

(C.R<sup>2</sup>を変化させた式(11)の化合物の調製)

上記15Aの手順に従って、ただし、(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ヨードプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテートの代わりに式(10)の他の化合物を用いて、以下の式(11)の化合物を調製する：

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(エチルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(メチルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(ベンジルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(n-プロピルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-アニリノ-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(4-クロロベンジルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(2-フルオロベンジルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(ピリジ-2-イルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート；および

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(ピロール-3-イルアミノ)-2-シアノプリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート。

30

40

50

## 【0210】

(D.R<sup>2</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記15Aの手順に従って、ただし、(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-ヨードブリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテートの代わりに式(10)の他の化合物を用いて、式(11)の他の化合物を調製する。

## 【0211】

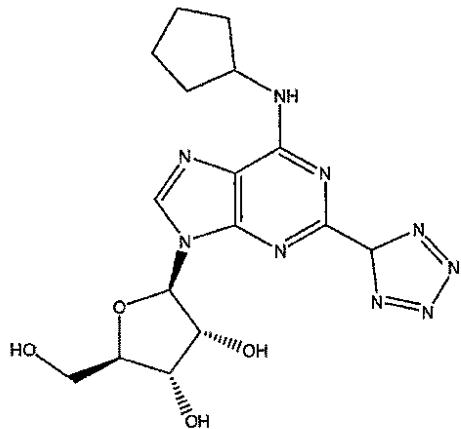
(実施例16)

(式Iの化合物の調製)

(A.R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、そしてR<sup>3</sup>が2, 3, 4, 5-テトラゾリルである、式Iの化合物の調製)

## 【0212】

## 【化36】



式 I

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-シアノブリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテート(0.5mmol)(実施例15Aにおいて調製された式(11)の化合物)の、DMF(20mL)中の懸濁物を、氷浴中で0に冷却した。これに、0.125mmolの塩化アンモニウムを添加し、続いて1mmolのアジ化ナトリウムを添加した。得られた混合物を室温まで温め、次いで、室温で0.5時間攪拌した。その後、この混合物を、90で一晩攪拌した。

## 【0213】

翌朝、この反応物を、氷浴を使用して0にした。一旦、冷却したら、この冷混合物に亜硝酸ナトリウムの10%水溶液を10mL添加し、次いで、これをさらに1時間攪拌した。この時点で、20mLの水を添加し、そして2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を使用して、この溶液のpHを2に調整した。次いで、この生成物を、酢酸エチルを使用して抽出し、そして合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。その溶媒を、減圧下でのエバボレーションにより除去した。その化合物を、分取薄層クロマトグラフィーを使用して精製して、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)ブリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール(式Iの化合物)を得た。

## 【0214】

(B.R<sup>2</sup>を変化させた式Iの化合物の調製)

同様に、上記16Aの手順に従って、ただし、(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-シアノブリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテートの代わりにテトラヒドロフラン-3-アミンおよび式(11)のシクロヘキシリアミンアナログを用いて、以下の式

20

30

40

50

I の化合物を調製した：

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

【 0 2 1 5 】

( C . R <sup>2</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 1 6 A の手順に従って、ただし、( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - ( アセチルオキシメチル ) - 5 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - シアノプリン - 9 - イル ] オキソラン - 3 - イルアセテートの代わりに式 ( 1 1 ) の他の化合物を用いて、以下の式 I の化合物を調製する：

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( エチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( メチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( n - プロピルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ベンジルアミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( シクロプロビルメチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( シクロプロビルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - アニリノプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( 4 - クロロベンジルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( 2 - フルオロベンジルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( ピリジ - 2 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラゾリル ) - 6 - ( ピロール - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

【 0 2 1 6 】

( D . R <sup>2</sup> を変化させた式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 15 A の手順に従って、ただし、(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-2-(アセチルオキシメチル)-5-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-シアノブリン-9-イル]オキソラン-3-イルアセテートの代わりに式(11)の他の化合物を用いて、他の式 I の化合物を調製した。

## 【0217】

(実施例 17)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製した：

## 【0218】

## 【表 1】

成分	量 (mg/カプセル)	10
活性成分	30.0	
デンプン	305.0	
ステアリン酸マグネシウム	5.0	

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填した。

## 【0219】

(実施例 18)

以下の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

## 【0220】

## 【表 2】

成分	量 (mg/錠剤)	20
活性成分	25.0	
微結晶セルロース	200.0	
コロイド状二酸化ケイ素	10.0	
ステアリン酸	5.0	

これらの成分をブレンドして圧縮し、錠剤を形成する。

## 【0221】

(実施例 19)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製した：

## 【0222】

## 【表 3】

成分	量 (mg/カプセル)	30
活性成分	30.0	
デンプン	305.0	
ステアリン酸マグネシウム	5.0	

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填した。

## 【0223】

(実施例 20)

以下の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

## 【0224】

40

【表4】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドして圧縮し、錠剤を形成する。

【0225】

10

(実施例21)

以下の成分を含有する、乾燥粉末吸入処方物を調製する：

【0226】

【表5】

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、そしてこの混合物を、乾燥粉末吸入器具に添加する。

【0227】

20

(実施例22)

各々が30mgの活性成分を含有する錠剤を、以下のように調製する：

【0228】

【表6】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (滅菌水中10%溶液として)	4.0 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1.0 mg
合計	120 mg

活性成分、デンプンおよびセルロースを、No.20メッシュのU.S.シーブに通し、そして徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、得られた粉末と混合し、これを次いで、16メッシュのU.S.シーブに通す。このように生成した顆粒を50~60で乾燥させ、そして16メッシュのU.S.シーブに通す。次いで、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、および滑石(予めNo.30メッシュのU.S.シーブに通したもの)を、これらの顆粒に添加し、これを混合後、打錠機で圧縮して、それぞれ120mgの重量の錠剤を得る。

40

【0229】

(実施例23)

各々が25mgの活性成分を含有する坐剤を、以下のように作製する：

【0230】

【表7】

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg になるまで

活性成分を、No. 60 メッシュのU.S. シーブに通し、そして必要とされる最少量の熱を使用して予め溶解させた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次いで、この混合物を、公称 2.0 g の容量の坐剤金型に注ぎ、そして冷却する。

## 【0231】

10

## (実施例24)

各々が 5.0 mL の用量あたり 50 mg の活性成分を含有する懸濁物を、以下のように作製する：

## 【0232】

【表8】

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム(11%)	
微結晶セルロース (89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
矯味矯臭剤および着色剤	q.v.
精製水	5.0 mL になるまで

活性成分、スクロースおよびキサンタンガムを、ブレンドし、No. 10 メッシュのU.S. シーブに通し、次いで、微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの、予め作製した水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、矯味矯臭剤、および着色料を、いくらかの水で希釈し、そして攪拌しながら添加する。次いで、必要とされる体積を生じるために充分な量の水を添加する。

30

## 【0233】

## (実施例25)

皮下処方物を、以下のように調製し得る：

## 【0234】

【表9】

成分	量
活性成分	5.0 mg
トウモロコシ油	1.0 mL

## (実施例26)

40

以下の組成を有する注射可能調製物を調製する：

## 【0235】

【表10】

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
マニトール (USP)	50 mg/mL
グルコン酸 (USP)	q.s. (pH 5-6)
水 (蒸留、滅菌)	1.0 mL になるために十分な量
窒素ガス , NF	q.s.

50

## (実施例 27)

以下の組成を有する局所調製物を調製する：

## 【0236】

## 【表 11】

<u>成分</u>	<u>グラム数</u>	
活性成分	0.2-10	
Span 60	2.0	
Tween 60	2.0	
鉱油	5.0	
ワセリン	0.10	10
メチルパラベン	0.15	
プロピルパラベン	0.05	
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01	
水	100 になるために十分な量	

水以外の全ての上記成分を混合し、そして攪拌しながら 60℃ に加熱する。次いで、充分な量の 60g の水を、激しく攪拌しながら添加して、これらの成分を乳化させ、次いで、100g になるために充分な量の水を添加する。

## 【0237】

## (実施例 28)

## (徐放組成物)

## 【0238】

## 【表 12】

<u>成分</u>	<u>重量範囲 (%)</u>	<u>好ましい範囲 (%)</u>	<u>最も好ましい</u>	
活性成分	50-95	70-90	75	
微結晶セルロース(充填剤)	1-35	5-15	10.6	
メタクリル酸コポリマー	1-35	5-12.5	10.0	
水酸化ナトリウム	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5-5.0	1-3	2.0	30
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0	1-3	2.0	

本発明の徐放処方物を、以下のように調製する：化合物および pH 依存性結合剤および任意の賦形剤を、しっかりと混合する（乾燥ブレンド）。次いで、この乾燥ブレンドされた混合物を、強塩基の水溶液（これは、ブレンドされた粉末に噴霧される）の存在下で顆粒化する。この顆粒を乾燥させ、篩い分けし、任意の滑沢剤（例えば、滑石またはステアリン酸マグネシウム）と混合し、そして錠剤に圧縮する。強塩基の好ましい水溶液は、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）の溶液であり、例えば、水中の水酸化ナトリウム（必要に応じて、25%までの水混和性溶媒（例えば、低級アルコール）を含有する）である。

## 【0239】

得られた錠剤を、識別のために、風味をマスクする目的、および嚥下の容易さを改善するために、任意のフィルム形成剤でコーティングし得る。このフィルム形成剤は、代表的に、錠剤の重量の 2% と 4%との間の範囲の量で存在する。適切なフィルム形成剤は、当該分野において周知であり、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー（ジメチルアミノエチルメタクリレート / メチル - ブチルメタクリレートコポリマー（Eudragit (登録商標) E - Roehm. Pharma）など）などが挙げられる。これらのフィルム形成剤は、必要に応じて、着色料、可塑剤、および他の補助的な成分を含有し得る。

## 【0240】

50

20

30

40

50

圧縮された錠剤は、例えば、8 Kpの圧縮に耐えるために充分な硬度を有する。錠剤のサイズは、主として、その錠剤中の化合物の量に依存する。錠剤は、300 mg ~ 1100 mg の、化合物を含まない基材を含有する。例えば、錠剤は、400 mg ~ 600 mg 、650 mg ~ 850 mg 、および900 mg ~ 1100 mg の範囲の量の、化合物を含まない基材を含有する。

#### 【0241】

溶解速度に影響を与える目的で、化合物を含有する粉末が湿式混合される時間が、制御される。例えば、全粉末混合時間（すなわち、粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝露される時間）は、1分間～10分間の範囲であり、例えば、2分間～5分間である。顆粒化後、これらの粒子は、造粒機から取り出され、そして乾燥のために、約60°の流動床乾燥機に入れられる。

#### 【0242】

（実施例29）

（結合アッセイ - DDT<sub>1</sub>細胞）

（細胞培養）

DDT<sub>1</sub>細胞（ハムスター輸精管の平滑筋細胞株）を、95%大気および5%CO<sub>2</sub>加湿雰囲気にてペトリ皿上で2.5 μg · mL<sup>-1</sup>アンホテリシンB、100 U mL<sup>-1</sup>ペニシリンG、0.1 mg · mL<sup>-1</sup>ストレプトマイシン硫酸塩および5%胎仔ウシ血清を含むダルベッコ改変イーグル培地（D MEM）を使用して増殖させた。細胞を、2価のカチオンを含まず1 mM EDTAを含んだハンクス液中に分散させることによって1週間に2回継代した。次いで、それらの細胞を、プレート当たり1.2 × 10<sup>5</sup> 細胞の密度で増殖培地に播種して、実験は、コンフルエンスに達するほぼ1日前である播種から4日後に行なった。

#### 【0243】

（膜調製）

結合した細胞をHBSS（2 × 10 mL）で2回洗浄して、4°Cで5 mLの50 mM Tris-HCl緩衝液（pH 7.4）中でラバーポリスマンを用いてプレートから擦り取って、その懸濁液を10秒間ホモジエナライズした。次いで、その懸濁液を10分間にわたって2,7000 × gで遠心分離した。このペレットを、ボルテックスすることより均質化緩衝液に再懸濁し、上述のように再度遠心分離をおこなった。その最終的なペレットを、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアッセイのために、5 mM MgCl<sub>2</sub>を含む1 v o l の50 mM Tris-HCl緩衝液（pH 7.4）に再懸濁した。[<sup>35</sup>S]GTP-S結合アッセイのために、この最終ペレットを、5 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaClおよび1 mM ジチオトレイトルを含む50 mM Tris-HCl（pH 7.4）に再懸濁した。次いで、この膜懸濁液を、10分間に亘って液体窒素中に置き、-80°Cで貯蔵した。この膜懸濁液のアリコートを、その後、解凍してアッセイに使用した。このタンパク質含有量を、仔ウシ血清アルブミンを標準として使用してBradford<sup>TM</sup>アッセイキットにより決定した。

#### 【0244】

（競合結合アッセイ）

式Iの化合物を、DDT<sub>1</sub>細胞の膜にあるA<sub>1</sub>アデノシンレセプター部位についてそれらの親和性を決定するために競合的放射性リガンド結合アッセイ法を利用することでアッセイした。手短にいうと、50~70 μgの膜タンパク質を、50 mM Tris-HCl（pH 7.4）に2 U / mLのアデノシンデアミナーゼおよび10 μM GTP-Sを含む混合物中で、1 mM EDTAとともにガラス製試験管でインキュベートした。本発明の化合物のストック溶液を、Tris緩衝液で連続希釈して(10<sup>-10</sup> M ~ 10<sup>-4</sup> M)、そのインキュベート混合液に添加した。最後に、トリチウム8-シクロペンチル-1,1-ジプロピルキサンチン(<sup>3</sup>H-CPA)を、最終濃度1.5 nMまで添加した。23°Cで90分間のインキュベートした後に、この反応物を、Brandel MR24細胞ハーベスターにて濾過して、氷冷したTris-EDTA緩衝液(1回の洗浄あたり容

10

20

30

30

40

50

量として約10mlで3回) Whatman GF/Bフィルター(1時間に亘って、0.3%ポリエチレンイミンに事前に浸漬して非特異的結合を低減した)を通して洗浄することにより停止した。フィルターを、シンチレーションバイアルに移して、5mlのScintisafe(VWR、Brisbane、CA)を加えた。フィルター上で保持される放射能量を、液体シンチレーションスペクトルスコピーにより決定した。タンパク質の定量を、仔ウシ血清アルブミンを標準として使用したブラッドフォード法(Bradford; 1976. Anal. Biochem. 72: 248)により行った。

## 【0245】

式Iの化合物は、このアッセイにおいて、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターについて高い親和性、中程度の親和性、または低い親和性であることが示された。本発明における数種の化合物についてのK<sub>i</sub>値を、以下の表1に示した。  
10

## 【0246】

## 【表13】

表1. A<sub>1</sub>結合親和性

化合物番号	名称	K <sub>i</sub> nM
I.	(4S,3R,5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(1,2,3,4-テトラゾリル)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール;	1
II.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル;	3
III.	(1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル](1,2,3-トリアゾール-4-イル))-N-メチルカルボキサミド;	2
IV.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド;	16
V.	(4S,2R,3R,5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(1,2,3,4-テトラゾリル)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	8.25

## (実施例30)

([<sup>35</sup>S]GTP S結合アッセイ)

A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストに刺激された[<sup>35</sup>S]GTP S結合を、Gierschik et al. (1991)およびLorenzen et al. (1993)に記載されたものの改変法により決定した。膜タンパク質(30~50μg)を、30で90分間に亘って種々の濃度のCPAの存在下またはその非存在下で、50mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>、100mM NaCl、1mMジチオトレイトール、0.2U·mL<sup>-1</sup>アデノシンデアミナーゼ、0.5%BSA、1mM EDTA、10mM GDP、0.3nM [<sup>35</sup>S]GTP Sを含む容積として0.1mLのものの中でインキュベートした。非特異的結合を、10μM GTP Sを添加することより決定した。アゴニストに刺激された結合を、CPAの存在下の全結合とCPAの非存在下で決定された基底結合量との間の差として決定した。アゴニストにより刺激された[<sup>35</sup>S]GTP S結合はGDPの存在に依存していたと以前の報告で示されている(Gierschik et al., 1991; Lorenzen et al., 1993; Traynor & Nahorski, 1995)。予備実験において、10μM GDPがCPA依存性[<sup>35</sup>S]GTP S結合の最適な刺激をもたらしたことが見出され、したがって、この濃度を全ての研究において使用した。飽和

10

20

30

40

50

実験において、0.5 nM [ $^{35}$ S] GTP Sを、0.5~1000 nM GTP Sとインキュベートした。インキュベートが終了した時点で、懸濁物の各々を濾過して、その保持していた放射線量を決定した。

【0247】

式Iの化合物が、このアッセイにおいて、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターの部分アゴニストまたは完全アゴニストであることが示された。

【0248】

(実施例31)

(cAMPアッセイ)

Amersham Pharmacia Biotech (Biotrak cell 10 ular communication assays)に記載されるように、cAMPに対するウサギ抗体ならびに添加するトレーサーとしてアデノシン3',5'-環式リン酸2'-O-スクシニル-3-[ $^{125}$ I]ヨードチロシンメチルエステルおよび抗ウサギ特異的抗体を含むフルオロマイクロスフィアを使用する、シンチレーション近接アッセイ(scintillation proximity assay; SPA)を使用した。手短に言うと、DDT<sub>1</sub>細胞を、37(5%CO<sub>2</sub>かつ95%湿度)にて40 μlのHBSS中で10<sup>4</sup>~10<sup>6</sup>細胞/ウェルにて不透明なウェルを備える透明底96ウェルマイクロタイタープレートで培養した。本発明の完全A<sub>1</sub>アゴニストまたは部分A<sub>1</sub>アゴニスト(5 μl)を、種々の濃度でDDT<sub>1</sub>細胞とロリプラム(50 μM)および5 μM フォルスコリン(forskolin)の存在下で10分間に亘って37でインキュベートした。この細胞を、5 μlの10%ドデシルトリメチルアンモニウムプロミドで処理した後にマイクロプレートシェイカーを使用して振とうすることにより即座に溶解した。5分間にわたるそのプレートのインキュベートの後に、免疫試薬溶液(150 μlの溶液であって、等容量のトレーサー、抗血清およびSPAフルオロマイクロスフィアを含む溶液)を、各々のウェルに加えて、その後、そのプレートを密閉した。23として15~20時間後、そのフルオロマイクロスフィアに対して結合した[ $^{125}$ I]cAMPの量を、2分間に亘ってマイクロタイタープレートシンチレーションカウンターで2分間に亘ってカウントすることにより決定した。同様のプロトコルを使用してcAMPについて生成した標準曲線とカウントを比較することで、細胞溶解後に存在するcAMPを与えた。

30

【0249】

式Iの化合物が、このアッセイにおいてcAMPの部分的な減少または完全な減少を伴うA<sub>1</sub>アゴニストとして機能的に活性であることが示された。

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06

- (72)発明者 エルゼイン， エルファティ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94555， フレモント， クリークウッド ドライブ 4  
644
- (72)発明者 カラ， ラオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087， サニーベール， コネマラ ウェイ 125  
ナンバー9
- (72)発明者 ペリー， タオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95124， サンノゼ， アデア ウェイ 5109
- (72)発明者 ザブロッキ， ジエフ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040， マウンテン ビュー， スリーパー アベニュー  
- 580
- (72)発明者 リー， シャオフェン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040， マウンテン ビュー， モンテレナ コート  
161

審査官 三上 竜子

(56)参考文献 特表2005-501842(JP, A)  
国際公開第04/011010(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07H 1/00- 99/00  
A61K 31/33- 33/44  
A61P 1/00- 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)